

Aus: Arbeitsgruppe für Experimentelle Anästhesie an der WE 1
Universitätsklinikum Charlottenburg der FU Berlin
Leiter der Arbeitsgruppe: Professor Dr. H.W. Reinhardt

ATRIALE NATRIURESE UND NATRIUMBESTAND
— Eine Untersuchung bei wachen Hunden —

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Siegbert Wegener
aus Uslar

1903

Aus: Arbeitsgruppe für Experimentelle Anästhesie an der WE 1
Universitätsklinikum Charlottenburg der FU Berlin

Leiter der Arbeitsgruppe: Professor Dr. H.W. Reinhardt

ATRIALE NATRIURESE UND NATRIUMBESTAND

- Eine Untersuchung bei wachen Hunden -

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Siegbert Wegener
aus Uslar

Referent: Prof. Dr. H.W. Reinhardt

Korreferent: Prof. Dr. M. Wiederholt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. 12. 1983

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	<u>ABKÜRZUNGEN UND DIMENSIONEN</u>	7
2.	<u>EINLEITUNG</u>	9
2.1	Vorhof-Volumenrezeptor-Hypothese	9
2.1.1	Rezeptoren	10
2.1.2	Afferenz	11
2.1.3	Zentrales Nervensystem	11
2.1.4	Wirkung auf die renale Wasserausscheidung	11
2.1.5	Wirkung auf die renale Natriumausscheidung	12
3.	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	14
3.1	Tiere, Haltung, Diät	14
3.2	Vorbereitende Operationen	14
3.3	Experimentelle Technik	15
3.3.1	Katheter	15
3.3.2	Messung hämodynamischer Parameter	16
3.3.3	Messung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR)	16
3.3.4	Experimentelle Vorhofdruckerhöhung (eLAP ↑)	16
3.3.5	Akute Verminderung des Natriumbestandes durch Peritonealdialyse	17
3.4	Experimentelles Protokoll	20
3.4.1	Experimente mit salzarm ernährten Hunden	20
3.4.2	Experimente mit salzreich ernährten Hunden	21
3.4.2.1	Experimente mit Peritonealdialyse	21
3.4.2.2	Experimente mit eLAP↑ bzw. eLAP↑ und Peritoneal- dialyse	21
3.5	Chemische Analytik	21
3.6	Bestimmung der Plasmapreninaktivität (PRA) und der Plasmaaldosteronkonzentration (PA)	22
3.7	Berechnung des Peritubulären Onkotischen Druckes (POD) und der Änderung des Plasmavolumens	22
3.8	Statistik	23
4.	<u>ERGEBNISSE</u>	24
4.1	Experimente mit salzarm ernährten Hunden	24

	Seite
4.1.1 Linker Vorhofdruck	24
4.1.2 Herzfrequenz	24
4.1.3 Harnzeitvolumen	24
4.1.4 Natriumexkretion	25
4.1.5 Kaliumexkretion	25
4.2 Experimente mit salzreich ernährten Hunden	27
4.2.1 Experimente mit akuter Verminderung des Natriumbestandes um 8-12 mmol durch Peritonealdialyse	27
4.2.1.1 Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz	27
4.2.1.2 Harnzeitvolumen	27
4.2.1.3 Natriumexkretion	27
4.2.1.4 Kaliumexkretion	27
4.2.1.5 Plasmaelektrolytkonzentrationen, Plasmaosmolalität, Plasmaproteinkonzentration, Hämatokrit, Plasmaaldosteronkonzentration und Plasmapareninaktivität	29
4.2.1.6 Nierendurchblutung, Glomeruläre Filtrationsrate und Peritubulärer Onkotischer Druck	29
4.2.2 Experimente mit akuter Verminderung des Natriumbestandes um 48-58 mmol durch Peritonealdialyse	31
4.2.2.1 Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz	31
4.2.2.2 Harnzeitvolumen	31
4.2.2.3 Natriumexkretion	31
4.2.2.4 Kaliumexkretion	31
4.2.2.5 Plasmaelektrolytkonzentrationen, Plasmaosmolalität, Plasmaproteinkonzentration, Hämatokrit, Plasmaaldosteronkonzentration und Plasmapareninaktivität	33
4.2.2.6 Nierendurchblutung, Glomeruläre Filtrationsrate und Peritubulärer Onkotischer Druck	33
4.2.3 Versuche mit eLAP $\uparrow$ bzw. eLAP $\downarrow$ und akuter Verminderung des Natriumbestandes durch Peritonealdialyse	34
4.2.3.1 Linker Vorhofdruck	34
4.2.3.2 Herzfrequenz	34
4.2.3.3 Arterieller Blutdruck	35
4.2.3.4 Glomeruläre Filtrationsrate	38
4.2.3.5 Harnzeitvolumen	40

	Seite
4.2.3.6 Natriumexkretion	42
4.2.3.7 Fraktionelle Natriumexkretion	44
4.2.3.8 Kaliumexkretion	47
4.2.3.9 Plasmaosmolalität	47
4.2.3.10 Plasmanatriumkonzentration	48
4.2.3.11 Plasmakaliumkonzentration	49
4.2.3.12 Plasmachloridkonzentration	49
4.2.3.13 Hämatokrit	50
4.2.3.14 Plasmaproteinkonzentration	51
4.2.3.15 Plasmareninaktivität und Plasmaaldosteron- konzentration	51
4.2.3.16 Arterieller Druck und Natriumexkretion	53
 5. <u>DISKUSSION</u>	 55
5.1 Untersuchungen am wachen, chronisch instrumen- tierten Tier	55
5.2 Orale Salzzufuhr und Natriumbestand	56
5.3 Die akute Verminderung des Natriumbestandes durch Peritonealdialyse	58
5.4 Auswirkungen des Natriumentzuges durch Peritoneal- dialyse auf Zusammensetzung und Volumen der extrazellulären Flüssigkeit	59
5.5 Auswirkungen der eLAP $\uparrow$ auf Hämodynamik und renale Exkretionsparameter	61
5.6 Mögliche Ursachen der Atrialen Natriurese	62
5.6.1 Glomeruläre Filtrationsrate	62
5.6.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	62
5.6.3 Renale Sympathikusaktivität	64
5.6.4 Arterieller Druck	64
5.6.5 Natriuretisches Hormon	65
5.7 Wirkungen der eLAP $\uparrow$ bei vermindertem Natrium- bestand	66
5.7.1 Harnzeitvolumen	66
5.7.2 Kaliumexkretion	66
5.7.3 Natriumexkretion	67

	Seite
5.8	Mögliche Ursachen für die Hemmung der Atrialen
	Natriurese bei vermindertem Natriumbestand
5.8.1	Glomeruläre Filtrationsrate
5.8.2	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
5.8.3	Renale Sympathikusaktivität
5.8.4	Arterieller Druck
5.8.5	Plasmaproteinkonzentration
6.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>
7.	<u>TABELLEN</u>
8.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>
	Lebenslauf

1. ABKÜRZUNGEN UND DIMENSIONEN

DP	Distensionsperiode; einstündige Erhöhung des linken Vorhofdruckes
DFNa	Natriumkonzentration in der Dialyseflüssigkeit (mmol/l)
EZF	Extrazelluläre Flüssigkeit
eLAP ¹	Experimentelle Erhöhung des linken Vorhofdruckes durch reversible Mitralstenose um etwa 1 kPa (10 cm H ₂ O)
FENa	Fraktionelle Natriumexkretion (%); die prozentual vom Natriumload ausgeschiedene Natriummenge; $UNaV \cdot 100 / PNa / GFR$
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/kg KG)
HF	Herzfrequenz (1/min)
Hkt	Hämatokrit (Vol %)
KG	Körpergewicht (kg)
LAP	Left Atrial Pressure; linker Vorhofdruck (kPa)
min	Minute(n), minütig
NP	Nachperiode; Versuchsperiode nach experimenteller Erhöhung des linken Vorhofdruckes
n1	Anzahl der Hunde
n2	Anzahl der Experimente
n3	Anzahl der Meßwerte pro Versuchsperiode
PA	Plasmaaldosteronkonzentration (pg/ml)
$\bar{P}_a$	Mittlerer arterieller Druck (kPa)
PCl	Plasmachloridkonzentration (mmol/l)
PDNa	Natriummenge (mmol), um die der Natriumbestand durch Peritonealdialyse vermindert wurde
PDP	Versuchsperiode mit Peritonealdialyse
PK	Plasmakaliumkonzentration (mmol/l)
PNa	Plasmanatriumkonzentration (mmol/l)
POD	Peritubulärer Onkotischer Druck (kPa)
Posm	Plasmaosmolalität (mosm/kg H ₂ O)
PProt	Plasmaproteinkonzentration (g/l)
PRA	Plasmareninaktivität (ng AI/ml/h)
RBF	Renal Blood Flow; Nierendurchblutung (linke Niere) (ml/min/kg KG)

UKV	Kaliumexkretion ($\mu\text{mol/min/kg}$)
UNaV	Natriumexkretion ($\mu\text{mol/min/kg}$)
$\dot{V}$	Harnzeitvolumen ($\mu\text{l/min/kg}$)
VP	Vorperiode; erste Periode eines Versuches

Umrechnung nach dem Système International d'Unit s (SI):

1 mm Hg = 0,133 kPa; 1 cm H₂O = 0,098 kPa

2. EINLEITUNG

2.1 Vorhof-Volumenrezeptor-Hypothese

Durch zahlreiche Experimente ist belegt, daß die isotone Expansion des intravasalen Volumens, die mit einer Vergrößerung des Natrium- und Wasserbestandes einhergeht, zu einem Anstieg der Diurese und Natriurese führt.

Das intravasale Volumen kann durch Bluttransfusion (Sonnenberg und Pearce 1962), durch Infusion isoonkotischer Albumin- oder Dextranlösung (Welt und Orloff 1951, Gilmore und Weisfeldt 1965, Goetz et al. 1970) oder durch intravenöse (Keck et al. 1969) oder orale (Kaczmarczyk et al. 1979) Zufuhr isotoner Kochsalzlösung vergrößert werden.

Während die Zufuhr isoonkotischer Kochsalzlösung zunächst nur das intravasale Volumen vergrößert, führt die Gabe kolloidfrier NaCl-Lösung auch zu einer Vergrößerung des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens.

Jede Zunahme des intravasalen Volumens ist von einem Anstieg des zentralen Venendruckes (Henry et al. 1956 b) und des rechten (Gupta et al. 1966) bzw. linken (Henry et al. 1956 b, Kaczmarczyk et al. 1979) Vorhofdruckes begleitet.

Die Erhöhung des linken Vorhofdruckes ist experimentell auch ohne Vergrößerung des Blutvolumens und des Natrium- und Wasserbestandes des Organismus zu erreichen. Am Hund ist dieses unter anderem möglich

durch Aufblasen eines im linken Vorhof implantierten Ballonkatheters (Henry und Pearce 1956, Prosnitz und DiBona 1978, Fater et al. 1980) und

durch Bildung einer reversiblen Mitralstenose (Lydtin und Hamilton 1964, Reinhardt et al. 1977).

Die experimentelle Erhöhung des linken Vorhofdruckes (eLAP¹) bewirkt -wie die Vorhofdruckerhöhung nach Expansion des Blutvolumens-

einen Anstieg der Diurese.

Auf diese Beobachtung ist die sog. Vorhof-Volumenrezeptor-Hypothese gegründet, die folgendermaßen skizziert werden kann: Nimmt das Blutvolumen nach Aufnahme von Natrium und Wasser zu, steigt die Füllung der intrathorakalen Gefäße und der Vorhöfe des Herzens. Dort lokalisierte Dehnungsrezeptoren ("Volumenrezeptoren") registrieren die Füllungszunahme und geben diese Information auf nervalen Weg an das Zentrale Nervensystem (ZNS) weiter. Dieses veranlaßt die Niere zu vermehrter Harnausscheidung, wodurch der ursprüngliche Füllungszustand der Gefäße wiederhergestellt wird.

Die einzelnen Teile dieses sog. Volumenreflexes sollen im folgenden näher erläutert werden:

2.1.1 Rezeptoren

1937 wies Nonidez mit histologischen Methoden freie Nervenendigungen an den Übergangszonen zwischen Lungen- bzw. Hohlvenen und Vorhöfen nach.

Später konnten Coleridge et al. (1957) durch mechanische Stimulation dieser Gebiete eine Zunahme der Entladungsfrequenz markhaltiger afferenter Vagusfasern hervorrufen.

Der überwiegende Teil dieser Vagusafferenzen zeigt während der Vorhoffüllung ein Maximum der Entladungsfrequenz (Langrehr und Kramer 1960, Kappagoda et al. 1977). Die Entladungsfrequenz dieser Fasern nimmt bei experimenteller Dehnung von Bezirken des rechten (Linden 1973) wie linken (Henry und Pearce 1956, Linden 1973) Vorhofes und bei Vergrößerung des Blutvolumens (Thorén 1976, Hakumäki 1979) zu. Die markhaltigen Vagusfasern sind daher offenbar geeignet, Informationen über den Füllungszustand der Vorhöfe an das Zentrale Nervensystem zu übermitteln (Arndt 1979). Anscheinend sind aber auch marklose C-Fasern mit Nervenendigungen im gesamten Herzen in der Lage, eine Änderung der Vorhoffüllung bzw. des Blutvolumens durch eine veränderte Entladungsfrequenz anzuzeigen (Thorén 1979).

2.1.2 Afferenz

Werden die zervikalen Vagusnerven gekühlt oder durchtrennt, bleibt der Diureseanstieg bei Vorhofdruckerhöhung aus (Henry und Pearce 1956, Ledsome und Linden 1968, Prosnitz und DiBona 1978).

Bei nur einseitiger Kühlung oder Durchtrennung des Nerven ist der Diureseanstieg bei eLAP⁺ (Ledsome und Linden 1968) und bei Dehnung von Bezirken des rechten Vorhofes (Kappagoda et al. 1973) abgeschwächt.

2.1.3 Zentrales Nervensystem

Menninger und Frazier (1972) registrierten mit Mikroelektroden elektrische Potentiale im Hypothalamus der Katze. Sie stellten fest, daß nur ein kleiner Teil der osmosensiblen Strukturen bei eLAP⁺ mit einer Änderung der Entladungsfrequenz antwortet.

Dieser Befund stützt die Vorhof-Volumenrezeptor-Hypothese nicht, ist aber nach Auffassung von Goetz et al. (1975) und Gauer und Henry (1976) mit ihr vereinbar.

2.1.4 Wirkung auf die renale Wasserausscheidung

Nach den vorliegenden Mitteilungen führt die eLAP⁺ regelmäßig zu einer Zunahme der renalen Wasserausscheidung.

Da dieser Diureseanstieg von einer Abnahme der Plasma-ADH-Konzentration begleitet ist (Johnson et al. 1969, Brennan et al. 1971, De Torrente et al. 1975), liegt die Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges nahe.

Die Durchtrennung beider Halsvagusnerven beseitigt sowohl den Abfall der Plasma-ADH-Konzentration wie den Diureseanstieg bei eLAP⁺ (Shu'ayb et al. 1965), und auch nach Hypophysektomie ist die Vorhofdiurese aufgehoben (De Torrente et al. 1975).

Andere Befunde weisen darauf hin, daß der Diureseanstieg nicht ausschließlich durch eine Hemmung der ADH-Sekretion verursacht ist.

So wird häufiger eine Abschwächung (Lydtin und Hamilton 1964, Ledsome und Mason 1972, Gillespie et al. 1973) als eine vollständige

Aufhebung des Diureseanstieges nach ADH-Infusion beobachtet. Von einer Arbeitsgruppe wird die Beteiligung des ADH-Systems an der Vorhofdiurese grundsätzlich angezweifelt, da bei Vorhofdruckerhöhung keine Abnahme der Plasma-ADH-Konzentration nachgewiesen werden konnte (Kappagoda et al. 1974) und der Diureseanstieg durch ADH-Infusion nicht beeinflusst wurde (Ledsome et al. 1961). Eine Hilfe bei der Klärung dieser widersprüchlichen Befunde bietet die Arbeit von Christe (1982), der nachweist, daß die Vorhofdiurese um so mehr durch ADH-Infusion abgeschwächt werden kann, je geringer die Zunahme der Natriumexkretion bei eLAP $\nearrow$ ist.

2.1.5 Wirkung auf die renale Natriumausscheidung

In älteren Mitteilungen wird der Parameter "Natriumexkretion" nicht erwähnt (Henry und Pearce 1956, Henry et al. 1956a); wie auch Gauer und Henry (1956) einräumen, wurde die Natriumausscheidung in den frühen Arbeiten nicht systematisch untersucht. Einige Autoren beobachteten bei Vorhofdruckerhöhung zwar eine Zunahme der Wasserausscheidung, aber keinen Anstieg der Natriumexkretion (Johnson et al. 1969, Kinney und DiScala 1972, De Torrente et al. 1975). Von anderen wird lediglich eine geringe oder unregelmäßige Zunahme der Natriumexkretion bei eLAP $\nearrow$ beschrieben (Arndt et al. 1963, Ledsome und Linden 1968, Kappagoda et al. 1974). Die Dehnung des rechten (Kappagoda et al. 1973) oder des rechten und linken (Kappagoda et al. 1972) Herzohres führte zu einer mäßigen aber signifikanten Zunahme der Natriumausscheidung. Über eine deutliche und reproduzierbare Steigerung der Natriurese durch Vorhofdruckerhöhung wird hingegen hauptsächlich in jüngerer Zeit und aus Untersuchungen am wachen Tier berichtet (Lydtin und Hamilton 1964, Gillespie et al. 1973, Reinhardt et al. 1977, Prosnitz und DiBona 1978, Fater et al. 1980).

Der Anstieg der Natriumausscheidung bei eLAP $\nearrow$, im folgenden als "Atriale Natriurese" bezeichnet, ist nach beidseitiger zervikaler Vagotomie (Prosnitz und DiBona 1978), Kühlung der zervikalen Vagusnerven (Ledsome und Linden 1968) oder vollständiger

kardialer Denervation (Kaczmarczyk et al. 1981)
aufgehoben.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, daß die eLAP $\nearrow$ hinsichtlich der Natriumexkretion uneinheitliche Befunde erbrachte.

Bekannt ist, daß salzverarmte Tiere nach intravenöser (Sonnenberg und Pearce 1962, Keck et al. 1969) oder oraler (Behrenbeck und Reinhardt 1967) Natriumzufuhr weniger Natrium ausscheiden als salzreich vorernährte Tiere. Auch die Vorhofdehnung durch Unterdruckbeatmung war nur nach vorausgegangener Salzzufuhr von einer Zunahme der Natriumexkretion begleitet (Papst und Gauer 1959). Es ist daher denkbar, daß der aktuelle Natriumbestand des Organismus' die renale Natriumausscheidung bei eLAP $\nearrow$ beeinflusst.

Von einer Ausnahme (Kinney und DiScala 1972) abgesehen, fehlen Angaben zur oralen Salzzufuhr der Versuchstiere in allen Untersuchungen, in denen keine oder nur eine geringe bzw. unregelmäßige Zunahme der Natriumexkretion beobachtet wurde.

Daher kommt ein verminderter Natriumbestand unter anderem als Erklärung für diese Befunde in Betracht.

Die vorliegende Untersuchung wurde durchgeführt, um zu klären, welchen Einfluß der aktuelle Natriumbestand des Organismus' auf die durch eLAP $\nearrow$ ausgelöste Natriuresis hat.

Daher gehörte eine definierte orale Salzzufuhr der Versuchstiere zu den obligaten Voraussetzungen dieser Untersuchung.

Ebenso wichtig war es, die vielfältigen Einflüsse von Anästhesie und chirurgischem Trauma (Rosen 1972) auf die Natrium- und Wasserausscheidung auszuschließen. Daher wurden die Experimente an wachen, chronisch instrumentierten Hunden durchgeführt.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Tiere, Haltung, Diät

Die vorliegenden Befunde wurden an 18 weiblichen Beagle-Hunden, die 1 - 2 Jahre alt waren und ein mittleres Körpergewicht (KG) von $11,3 \pm 2,2$ kg hatten, erhoben.

Die wurmfreien und geimpften Tiere wurden einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten, die eine Kontrolle der Natrium- und Wasserbilanz erlaubten. Diese waren in einem klimatisierten Raum mit automatischer Lichtschaltung (Tag-Nacht, 12:12 Stunden) aufgestellt. Täglich wurden Körpergewicht und -temperatur bestimmt und zusammen mit Beobachtungen über die Nahrungsaufnahme, die Wundheilung nach Operationen und den Zustand von implantierten Kathetern protokolliert.

Die Hunde wurden einmal täglich, in der Regel um 10 Uhr, gefüttert. Wurde ein Experiment durchgeführt, erfolgte die Fütterung im Anschluß daran.

Das Futter bestand aus gekochtem Reis (58 g/kg KG), magerem Hackfleisch (6 g/kg KG), Aqua dest. (90 ml/kg KG) und entweder 0,5 mmol NaCl/kg KG (salzarme Diät) oder 14,5 mmol NaCl/kg KG (salzreiche Diät).

3.2 Vorbereitende Operationen

Alle Operationen wurden unter Wahrung strenger Asepsis in Intubationsnarkose durchgeführt. Die Anästhesie wurde jeweils mit der intravenösen Gabe von 8 mg/kg Metohexital eingeleitet und unter kontrollierter Beatmung mit Sauerstoff-Lachgas (1:2) und Halothan (ca. 1 Vol %) fortgeführt.

In einer ersten Operation wurde die Arteria carotis communis in einen zuvor gebildeten Hauthenkel verlagert. Diese Carotisschlinge erlaubte nach abgeschlossener Wundheilung eine einfache Punktion der Arterie.

In einer zweiten Operation wurde nach linksseitiger Thorakotomie, Eröffnung des Herzbeutels und des linken Herzohres ein Teflonkatheter in den linken Vorhof implantiert, der die Messung des linken Vorhofdruckes ermöglichte. Im weiteren Operationsverlauf wurde der linke Vorhof nahe der Mitralklappenebene mit einem Nylonfaden umstochen; die beiden Enden, zu einer Nylonschlinge vereinigt, wurden über einen doppellumigen Katheter zur Thoraxwand geführt, hindurchgeleitet und zunächst subkutan verlegt.

Jeweils einige Tage vor dem ersten Experiment erfolgte durch einen kleinen Hautschnitt die Freilegung der Schlinge in Lokalanästhesie. Danach konnte durch mäßigen Zug an der Schlinge das Mitralostium eingeengt und der linke Vorhofdruck erhöht werden (Technik der reversiblen Mitralstenose, modifiziert nach Lydtin und Hamilton).

In einem anderen Experimentansatz wurde bei zwei nicht thorakotomierten Hunden nach linksseitigem Flankenschnitt ein elektromagnetischer Flußmeßkopf (pulsed-logic, 610, Biotronex, Silver Spring, Md. USA) und eine Okklusionsmanschette um die linke Nierenarterie implantiert, was nach Einheilung die Messung der Nierendurchblutung ermöglichte.

3.3 Experimentelle Technik

Drei Wochen nach der letzten Operation wurde mit den Versuchen begonnen. Die Hunde waren dabei stets wach und nüchtern; die letzte Fütterung lag etwa 20 bis 24 Stunden zurück.

3.3.1 Katheter

Vor Versuchsbeginn wurde bei den Tieren die Harnblase katheterisiert, der Vorhofkatheter an den Druckaufnehmer angeschlossen und, falls der arterielle Druck gemessen werden sollte, die A. carotis punktiert. War die Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) vorgesehen, erfolgte die Punktion einer oberflächlichen Extremitätenvene zum Anschluß einer Inulininfusion. Vor Experimenten mit Peritonealdialyse wurde in Lokalanästhesie ein Peritonealkatheter in die Peritonealhöhle eingeführt.

3.3.2 Messung hämodynamischer Parameter

Die Hunde wurden daran gewöhnt, zur Messung der hämodynamischen Parameter die Rechtsseitenlage auf dem Versuchstisch einzunehmen. Die an Vorhof- und Carotiskatheter angeschlossenen Druckaufnehmer (Statham P 23 dB) waren etwa 10 cm über der Ebene des Versuchstisches angebracht, was etwa der Lage des linken Vorhofes entsprach. Es wurden jeweils Mitteldrucke gemessen (Elektromanometer, MA 83 Hellige) und registriert (Schreiber Servogor 2 S, Metrawatt). Die Herzfrequenz wurde palpatorisch an der Carotisschlinge oder aus der phasischen Registrierung des arteriellen Druckes ermittelt. Bei der Messung der Nierendurchblutung wurde das Flußsignal jeweils über 25 Sekunden registriert und integriert (Schreiber Servogor 2 S, Metrawatt). An jede Messung schloß sich die Bestimmung des "Nullflusses" durch Aufblasen der pneumatischen Okklusionsmanschette an.

3.3.3 Messung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Die Bestimmung der GFR erfolgte über die Messung der Inulin-clearance. Dazu wurde 60 min vor Beginn eines Experimentes mit der intravenösen Infusion von Inulin (4 g % Inulin in 5 % Glucose-Lösung) begonnen, wobei zunächst innerhalb von 10 min 150 mg Inulin/kg KG infundiert wurden (Infusionspumpe Perfusor E, B. Braun Melsungen). Die Weiterführung der Infusion bis zum Ende eines Experimentes erfolgte dann mit einer Geschwindigkeit von 2 mg Inulin/min/kg KG.

Eine Harnsammelperiode dauerte 20 min. Während dieser Zeit wurde die Blase kontinuierlich mit 500 ml Aqua dest. gespült, wodurch eine vollständige Gewinnung des ausgeschiedenen Inulins erreicht werden sollte.

Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmainulinkonzentration erfolgten im Abstand von 30 min.

3.3.4 Experimentelle Vorhofdruckerhöhung (eLAP $\nearrow$)

Der linke Vorhofdruck (LAP) wurde durch vorsichtiges Anziehen der um das Mitralostium gelegten Nylonschlinge erhöht. Die Druck-

erhöhung wurde jeweils für die Dauer einer 60 min Periode (Distensionsperiode) aufrechterhalten. Angestrebt wurde eine Erhöhung des Druckes um 1 kPa (10 cm H₂O). Dieser Wert wurde in früheren Untersuchungen an wachen Hunden nach Aufnahme einer salzreichen Mahlzeit gemessen (Kaczmarczyk et al. 1979).

3.3.5 Akute Verminderung des Natriumbestandes durch Peritonealdialyse

In 44 Experimenten an salzreich ernährten Hunden wurde die Peritonealdialyse zur akuten Verminderung des Natriumbestandes eingesetzt.

Technische Durchführung

Etwa 60 min vor Beginn eines Experimentes wurde die Bauchhaut des Versuchstieres rasiert und die Bauchwand dicht unterhalb des Nabels durch Injektion von etwa 40 mg Lidocain anästhesiert. Nach Anlage eines etwa 1 cm langen Hautschnittes wurde mit Hilfe eines Trokars ein Peritonealkatheter (Stilettkatheter für Peritonealdialyse, B. Braun Melsungen) in die Bauchhöhle vorgeschoben und das äußere Katheterende an der Bauchhaut verklebt.

Die Peritonealdialyse begann jeweils mit dem Einlauf von 500 ml einer Dialyselösung in die Bauchhöhle. Die vorher auf Körpertemperatur erwärmte Flüssigkeit, die in der Regel innerhalb von 5 min in die Bauchhöhle einlief, verblieb dort 120 min lang. Der Rückfluß des Dialysates beanspruchte mindestens 15 min und war häufig unvollständig. Das zurückgewonnene Dialysatvolumen wurde nach jedem Experiment gemessen; in 17 Experimenten wurden während der Dialyse Dialysatproben zur Bestimmung der Natriumkonzentration und der Osmolalität gewonnen.

Zusammensetzung der Dialyselösungen

Zur graduierten Verminderung des Natriumbestandes wurden 4 Typen von Spülflüssigkeit verwendet. Diese wurden durch Mischen definierter Mengen 5 % Glucose-Lösung und einer der extrazellulären Flüssigkeit weitgehend angeglichenen Elektrolytlösung (Sterofundin, B. Braun Melsungen) unter Zusatz von Kaliumchloridkonzentrat herge-

stellt (Tab. 1). Die Lösung Typ I (mittlere Natriumkonzentration 142 mmol/l) diente als Kontrollösung und wurde in 2 Experimenten (Gruppe I) verwendet.

Abb. 1 Verlauf der Natriumkonzentration in der Dialyseflüssigkeit (DFNa) während zweistündiger Peritonealdialyse mit vier verschiedenen Dialyselösungen (Typ II-V); die Natriumkonzentration der Kontrollösung (Typ I) änderte sich nicht und wurde in die Abbildung nicht aufgenommen; 6 Hunde, 17 Experimente; $\bar{X} \pm SD$

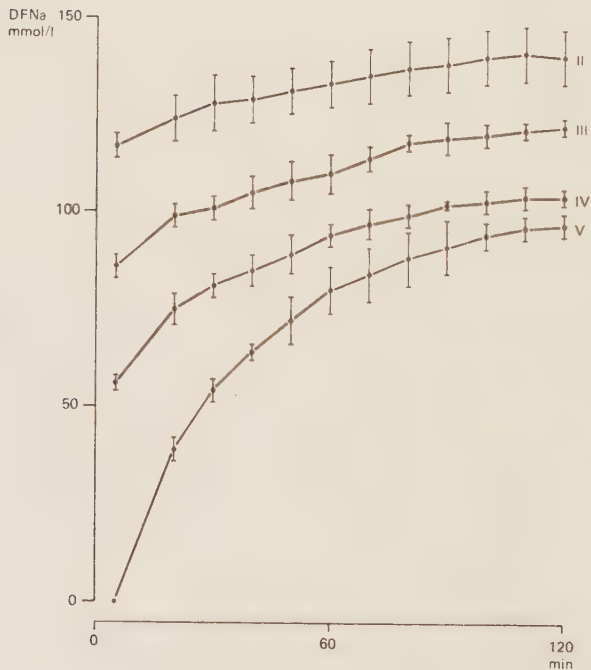
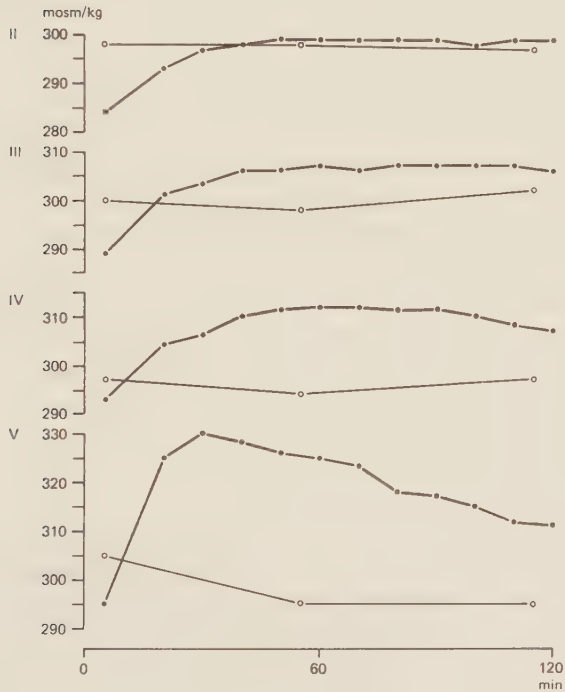


Abb. 2 Verlauf der Osmolalität im Plasma (○) und in der Dialyseflüssigkeit (●) während zweistündiger Peritonealdialyse mit vier verschiedenen Dialyselösungen (Typ II-V); die Osmolalität der Kontrolllösung (Typ I) entsprach etwa der Plasmaosmolalität und wurde in die Abbildung nicht aufgenommen; 1 Hund, 4 Experimente



Veränderungen in der Zusammensetzung der Dialyseflüssigkeit während der Peritonealdialyse

Bei Verwendung der Dialyselösungen Typ II-V nahm die Natriumkonzentration der Dialyseflüssigkeit (DFNa) während der 120 min dauernden Instillationszeit zu (Abb. 1). Die Zunahme war um so größer, je niedriger die Ausgangsnatriumkonzentration der verwendeten Lösung war; sie war damit bei der Lösung Typ II am geringsten und bei der Lösung Typ V am ausgeprägtesten. Die Natriumkonzentration der Lösung Typ I änderte sich nicht.

Die Osmolalität der Dialyseflüssigkeiten Typ II-V stieg über die des Plasmas hinaus an (Abb. 2). Dieser Anstieg war bei der Lösung Typ II am geringsten und bei der Lösung Typ V am größten.

Ermittlung der durch Peritonealdialyse entzogenen Natriummenge
Aufgrund der unterschiedlichen Osmolalität von Plasma und Dialyselösungen (Typ II-V) und der dadurch bedingten Wasserverschiebung änderte sich das Volumen der instillierten Dialyseflüssigkeit. Nach 120 min Dialyse wurden maximale Flüssigkeitsvolumina von 470 - 530 ml (Typ II-IV) bzw. 600 ml (Typ V) aus der Bauchhöhle zurückgewonnen.

Der Berechnung der entzogenen Natriummenge (PDNa) wurde die mittlere Änderung der Natriumkonzentration in der Dialyseflüssigkeit (entsprechend Abb. 1) und ein Volumen von 500 ml (Typ II-IV) bzw. 600 ml (Typ V) zugrundegelegt.

3.4 Experimentelles Protokoll

Jede Versuchsperiode dauerte 60 min. Die hämodynamischen Parameter wurden im Abstand von 10 min gemessen; Blutentnahmen zur Bestimmung von Plasmawerten erfolgten 15 min vor Ende einer Versuchsperiode. Eine Urinsammelperiode dauerte 20 min.

3.4.1 Experimente mit salzarm ernährten Hunden

Sechs Hunde waren drei Tage vor Beginn der Versuchsreihe von einer

salzreichen auf eine salzarme Ernährung umgestellt worden und wurden an den Versuchstagen weiterhin salzarm ernährt.

Das Experiment, das aus Vorperiode (VP), Distensionsperiode (DP) und Nachperiode (NP) bestand, wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen (1., 2., 3. Tag) mit jedem Hund einmal täglich durchgeführt und am 4. Tag noch einmal mit drei Hunden wiederholt.

3.4.2 Experimente mit salzreich ernährten Hunden

3.4.2.1 Experimente mit Peritonealdialyse

Es wurde eine Peritonealdialyse mit der Dialyselösung Typ II (9 Experimente) bzw. Typ V (6 Experimente) durchgeführt. Einer Vorperiode (VP) folgten zwei Dialyseperioden (PDP 1, PDP 2) und eine Nachperiode (NP).

3.4.2.2 Experimente mit eLAP ♂ bzw. eLAP ♀ und Peritonealdialyse

In 40 Experimenten wurde in jeweils zwei Versuchsperioden (DP 1, DP 2) eine eLAP ♂ vorgenommen. Der Versuchsablauf war wie folgt: Vorperiode (VP) - 1. Distensionsperiode (DP 1) - 1. Nachperiode (NP 1) - 2. Distensionsperiode (DP 2) - 2. Nachperiode (NP 2). In den Gruppen II - V wurde der Natriumbestand während NP 1 und DP 2 durch Peritonealdialyse vermindert. In der Gruppe I (Kontrollgruppe) erfolgte keine Verminderung des Natriumbestandes durch Dialyse (keine Dialyse bzw. Dialyse mit Sterofundin-Lösung in 2 Experimenten). Die Gruppenbezeichnung entspricht der Ziffer der jeweils verwendeten Dialyselösung (z. B. Gruppe II - Dialyselösung Typ II).

3.5 Chemische Analytik

Natrium- und Kaliumkonzentrationen wurden flammenfotometrisch (Zeiss-Photometer), Chloridkonzentrationen durch coulometrische Titration (Chloridmeter Corning Eel 920) und Osmolalitäten über die Gefrierpunktserniedrigung (Osmometer Roebeling) bestimmt.

Die Messung von Proteinkonzentrationen erfolgte mit der Biuret-Methode; der Hämatokrit wurde durch Zentrifugation bei 3000 U/min (Hawksley-Zentrifuge) ermittelt. Die Inulinkonzentration im Urin und Plasma wurde kolorimetrisch nach der von Krees et al. (1967) angegebenen Methode, modifiziert für Autoanalysator Braun Systematik, gemessen.

3.6 Bestimmung der Plasmapreninaktivität (PRA) und der Plasmaaldosteronkonzentration (PA)

Blut, das zur Bestimmung von PRA und PA bestimmt war, wurde unmittelbar nach der Abnahme in ein eisgekühltes EDTA-Röhrchen gefüllt und in einer Kühlzentrifuge bei 4 °C zentrifugiert. Bis zur Durchführung der Analytik wurde das Plasma bei -20 °C tiefgefroren. Beide Parameter wurden mit einem Radioimmunoassay-Kit der Becton-Dickinson-Company bestimmt. Die Einheit der Plasmapreninaktivität ist ng AI/ml/h, die der Plasmaaldosteronkonzentration pg/ml.

3.7 Berechnung des Peritubulären Onkotischen Druckes (POD) und der Änderung des Plasmavolumens

Die Berechnung der peritubulären (postglomerulären) Proteinkonzentration erfolgte nach der von Bresler (1956) angegebenen Formel:

$$Pe = \frac{Pa}{1 - FF}$$

Pe = Proteinkonzentration in der efferenten Arteriole

Pa = Proteinkonzentration in der afferenten Arteriole

FF = Filtrationsfraktion (GFR/RPF)

Aus der peritubulären Proteinkonzentration (Pe) wurde der POD nach der von Landis und Pappenheimer (1963) angegebenen Gleichung wie folgt errechnet: $POD \text{ (mm Hg)} = 2,1 Pe + 0,16 Pe^2 + 0,009 Pe^3$.

Änderungen des Plasmavolumens (in %) wurden nach dem Fick'schen Prinzip aus den Plasmaproteinkonzentrationen errechnet.

3.8. Statistik

Es werden arithmetischer Mittelwert ($\bar{X}$) und Standardabweichung ($\pm$ SD) bzw. der mittlere Fehler der Standardabweichung ($\pm$ SEM) angegeben.

Der Vergleich gepaarter Beobachtungen erfolgte mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen; als Signifikanztest für unverbundene Zufallsstichproben diente der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (U-Test). Lagen, wie bei den hämodynamischen und exkretorischen Parametern, mehrere Meßwerte pro Versuchsperiode vor, wurden Periodenmittelwerte verglichen.

Nach Prüfung der Signifikanzgrenzen in Tabellen (Geigy 1960, Sachs 1968), wurde Signifikanz angenommen, wenn $p < 0,05$ (*) oder $p < 0,01$ (**) war.

Das Zustandekommen von Signifikanz auf dem 1 %- bzw. 5 %-Niveau erforderte beim Wilcoxon-Differenzentest mindestens 8 bzw. 6 Experimente einer Gruppe. Bei kleinerer Experimentzahl fehlen daher Signifikanzangaben trotz Vorhandenseins augenscheinlicher Unterschiede.

In Text und Tabellen wird stets $\bar{X} \pm$ SD angegeben.

4. ERGEBNISSE

Den Ergebnissen liegen 76 Versuche an 18 Hunden zugrunde.

4.1 Experimente mit salzarm ernährten Hunden (vgl. 3.4.1)

4.1.1 Linker Vorhofdruck (LAP)

Vorperiode (VP): Der mittlere LAP aller Experimente (1.-4. Tag) betrug $0,3 \pm 0,2$ kPa (3 ± 2 cm H₂O) (Tab. 4).

Distensionsperiode (DP): Der linke Vorhofdruck wurde im Mittel aller Experimente auf $1,5 \pm 0,4$ kPa (15 ± 4 cm H₂O) erhöht, was einer Zunahme um durchschnittlich 1,2 kPa (12 cm H₂O) gegenüber den Vorperiodenwerten entspricht ($p < 0,01$) (Tab. 4).

Nachperiode (NP): Nach Beendigung der eLAP $\nearrow$ lag der linke Vorhofdruck wieder im Bereich der Werte der Vorperiode (Tab. 4).

4.1.2 Herzfrequenz (HF)

Vorperiode (VP): Die mittlere Herzfrequenz aller Versuche des 1. bis 4. Tages betrug 108 ± 21 1/min (Tab. 4).

Distensionsperiode (DP): Während der eLAP $\nearrow$ stieg die Herzfrequenz auf 164 ± 25 1/min an ($p < 0,01$) (Tab. 4).

Nachperiode (NP): Nach Beendigung der eLAP $\nearrow$ lag die Herzfrequenz mit 118 ± 19 1/min über den Vorperiodenwerten ($p < 0,05$) (Tab. 4).

4.1.3 Harnzeitvolumen ($\dot{V}$)

Vorperiode (VP): Das mittlere Harnzeitvolumen aller Experimente (1.-4. Tag) betrug 48 ± 46 μ l/min/kg (Abb. 3). Die Harnzeitvolumina der Tage 1 bis 4 waren voneinander nicht signifikant verschieden.

Distensionsperiode (DP): Während der eLAP $\nearrow$ nahm $\dot{V}$ in allen Experimenten zu ($p < 0,01$) (Abb. 3). Während sich das Harnzeitvolumen am 2. und 3. Tag nicht signifikant von dem des 1. Tages unterschied, war $\dot{V}$ am 4. Tag signifikant kleiner als am 1. Tag ($p < 0,05$).

Nachperiode (NP): Nach der eLAP $\nearrow$ lag $\dot{V}$ wieder im Bereich der Vorperiodenwerte (Abb. 3).

4.1.4 Natriumexkretion (UNa $\dot{V}$)

Vorperiode (VP): Die mittlere Natriumexkretion aller Versuche betrug $0,3 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/min/kg}$ (Abb. 3). Die UNa $\dot{V}$ -Werte der Tage 1 bis 4 waren voneinander nicht signifikant verschieden.

Distensionsperiode (DP): Während der eLAP $\nearrow$ stieg die Natriumexkretion in allen Experimenten an ($p < 0,01$) (Abb. 3). Die Höhe dieses Anstieges nahm vom 1. zum 4. Tag hin stufenweise ab: UNa $\dot{V}$ war am 1. Tag etwa zehn, am 2. Tag vier, am 3. Tag drei und am 4. Tag zwei mal höher als in der Vorperiode. Gegenüber den Vorperiodenwerten aller vier Tage zeigte UNa $\dot{V}$ am 4. Tag keine Zunahme mehr. UNa $\dot{V}$ war am 2., 3. und 4. Tag signifikant kleiner als am 1. Tag ($p < 0,05$).

Nachperiode (NP): Die Natriumexkretion nahm an allen Tagen gegenüber den Vorperiodenwerten zu, wobei die Zunahme am 1. Tag am größten und am 4. Tag am geringsten war (Abb. 3). Am 2. und 4. Tag war UNa $\dot{V}$ signifikant kleiner als am 1. Tag ($p < 0,05$).

4.1.5 Kaliumexkretion (UK $\dot{V}$)

Vorperiode (VP): Die mittlere Kaliumexkretion aller Versuche betrug $1,6 \pm 1,4$ $\mu\text{mol/min/kg}$ (Tab. 4).

Distensionsperiode (DP): Während der eLAP $\nearrow$ nahm UK $\dot{V}$ in 17 Versuchen zu und in 4 Versuchen ab. Dieses entspricht einer signifikanten Zunahme gegenüber den Vorperiodenwerten ($p < 0,05$) (Tab. 4).

Nachperiode (NP): UK $\dot{V}$ lag nach Beendigung der eLAP $\nearrow$ wieder im Bereich der Werte der Vorperiode (Tab. 4).

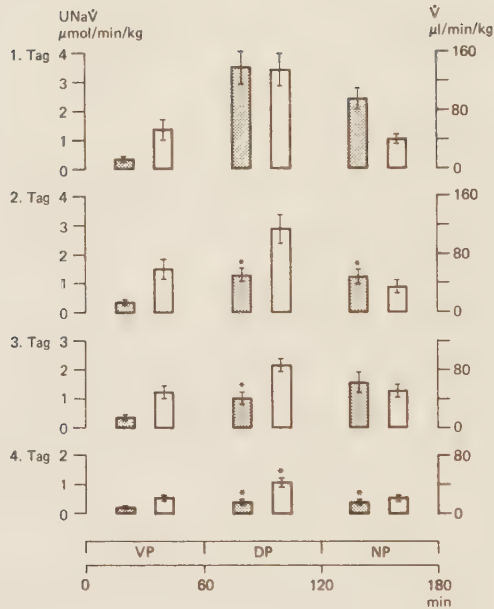


Abb. 3 Natriumexkretion ($\text{UNa}\dot{V}$) (dunkle Säulen) und Harnzeitvolumen ($\dot{V}$) (helle Säulen) vor (VP), während (DP) und nach (NP) experimenteller Vorhofdruckerhöhung an vier aufeinanderfolgenden Tagen; 6 Hunde, 21 Experimente; $\bar{X} \pm \text{SEM}$; Verglichen wurden die Werte des 2., 3. und 4. Tages mit denen des 1. Tages; * $p < 0,05$

4.2 Experimente mit salzreich ernährten Hunden

4.2.1 Experimente mit akuter Verminderung des Natriumbestandes um 8-12 mmol durch Peritonealdialyse (Typ II) (vgl. 3.4.2.1)

4.2.1.1 Arterieller Blutdruck ($\bar{P}_a$) und Herzfrequenz (HF)

In der Vorperiode (VP) betrug der mittlere arterielle Blutdruck $14,1 \pm 1,5$ kPa (106 ± 11 mm Hg) und die Herzfrequenz $89 \pm 19 \cdot 1/\text{min}$ (Abb. 4). Beide Parameter zeigten während und nach der Verminderung des Natriumbestandes keine signifikante Änderung.

4.2.1.2 Harnzeitvolumen ($\dot{V}$)

Das Harnzeitvolumen lag in der Vorperiode bei 54 ± 38 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{kg}$ (Abb. 4). Es stieg während der Peritonealdialyse auf 63 ± 45 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{kg}$ (PDP 1) bzw. auf 78 ± 32 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{kg}$ (PDP 2) an und lag in der Nachperiode (NP) wieder im Bereich der Vorperiodenwerte. Die Zunahme von $\dot{V}$ in der 2. Dialyseperiode (PDP 2) betrug etwa 44 % und war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

4.2.1.3 Natriumexkretion ($\text{UNa}\dot{V}$)

Vor der Dialyse lag die Natriumexkretion bei $3,7 \pm 2,9$ $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ (Abb. 4). Von der 40. min nach Dialysebeginn an war $\text{UNa}\dot{V}$ signifikant gegenüber den Vorperiodenwerten vermindert ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).

4.2.1.4 Kaliumexkretion ($\text{UK}\dot{V}$)

Die Kaliumexkretion, die in der Vorperiode $1,0 \pm 1,0$ $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ betrug, nahm während und nach der Dialyse ab (Tab. 5). Diese Verminderung von $\text{UK}\dot{V}$ war während PDP 2 und NP signifikant ($p < 0,05$).

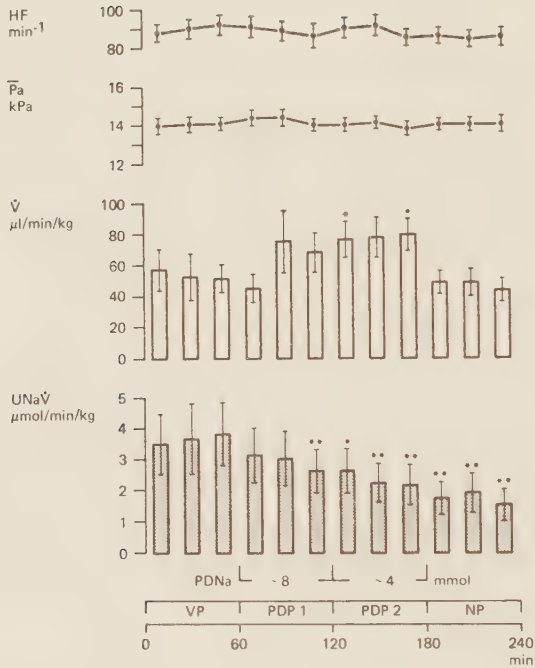


Abb. 4 Herzfrequenz (HF), Arterieller Blutdruck ($\bar{P}_a$), Harnzeitvolumen ($\dot{V}$) und Natriumexkretion ($\text{UNa}\dot{V}$) vor (VP), während (PDP 1, PDP 2) und nach (NP) akuter Verminderung des Natriumbestandes um 8-12 mmol durch Peritonealdialyse (Typ II); 5 Hunde, 9 Experimente; $\bar{X} \pm \text{SEM}$; Verglichen wurden die Werte von PDP 1, PDP 2 und NP mit denen von VP; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

4.2.1.5 Plasmaelektrolytkonzentrationen (PNa, PK, PCl), Plasmaosmolalität (Posm), Plasmaproteinkonzentration (PProt), Hämatokrit (Hkt), Plasmaaldosteronkonzentration (PA) und Plasmareninaktivität (PRA)

Die Plasmakonzentrationen von Natrium, Kalium und Protein sowie die Plasmaosmolalität und der Hämatokrit zeigten während der Peritonealdialyse keine signifikanten Änderungen gegenüber den Vorperiodenwerten (Tab. 5).

Allerdings waren die Mittelwerte der Plasmanatriumkonzentration und der Plasmaosmolalität während der 1. Dialyseperiode erniedrigt und die mittlere Plasmaproteinkonzentration um etwa 3 % erhöht. Die Plasmanatriumkonzentration nahm in sechs und die Plasmaosmolalität in fünf von neun Experimenten ab, während die Plasmaproteinkonzentration in der 1. Dialyseperiode in vier und in der 2. Dialyseperiode in fünf von sechs Versuchen erhöht war.

Dagegen war die Abnahme der Plasmachloridkonzentration statistisch signifikant ($p < 0,05$) (Tab. 5).

Die Plasmaaldosteronkonzentration nahm in allen Experimenten während der Peritonealdialyse ab (Tab. 5).

Die Plasmareninaktivität war in drei Experimenten während der Dialyse erhöht, in drei weiteren herabgesetzt (Tab. 5).

4.2.1.6 Nierendurchblutung (RBF), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Peritubulärer Onkotischer Druck (POD)

In einem Experiment nahm die Nierendurchblutung während der Dialyse geringfügig ab, in einem anderen zeigte sie keine Änderung (Abb. 5).

Trotz der leicht erhöhten Plasmaproteinkonzentration zeigte der Peritubuläre Onkotische Druck während der Dialyse keinen Anstieg, da die Filtrationsfraktion leicht vermindert war (Tab. 5).

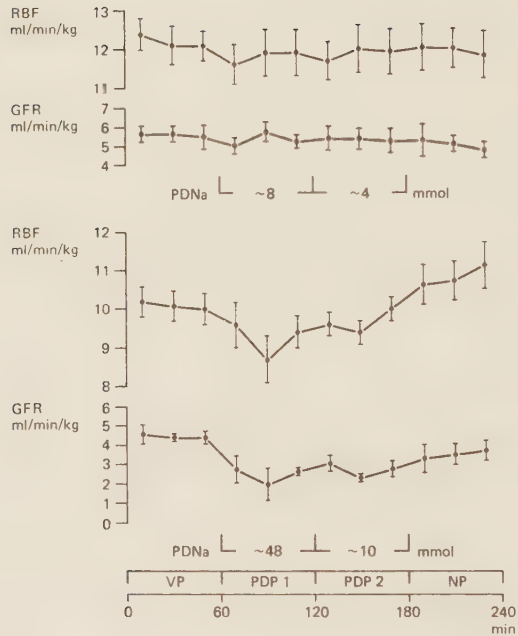


Abb. 5 Nierendurchblutung (RBF) und Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) vor (VP), während (PDP 1, PDP 2) und nach (NP) akuter Verminderung des Natriumbestandes um 8-12 mmol durch Peritonealdialyse (Typ II) (Abb. oben; 2 Hunde, 2 Experimente) und um 48-58 mmol durch Peritonealdialyse (Typ V) (Abb. unten; 2 Hunde, 4 Experimente); $\bar{X} \pm \text{SEM}$

4.2.2 Experimente mit akuter Verminderung des Natriumbestandes um 48-58 mmol durch Peritonealdialyse (Typ V)

4.2.2.1 Arterieller Blutdruck ($\bar{P}_a$) und Herzfrequenz (HF)

Vor der Dialyse lag der mittlere arterielle Blutdruck bei $15,3 \pm 1,1$ kPa (115 ± 8 mm Hg) (Abb. 6). $\bar{P}_a$ stieg bei Dialysebeginn vorübergehend auf 17 kPa (128 mm Hg) an und lag in der 2. Dialyseperiode wieder im Bereich der Vorperiodenwerte. Am Ende der Nachperiode war $\bar{P}_a$ mit 14,4 kPa (108 mm Hg) gegenüber den Vorperiodenwerten vermindert ($p < 0,05$).

Die mittlere Herzfrequenz lag vor der Dialyse bei 87 ± 15 1/min (Abb. 6). Bei Dialysebeginn nahm auch die Herzfrequenz vorübergehend zu. Während DP 2 lag HF wieder im Bereich der Vorperiodenwerte. Von der 20. min der Nachperiode an war die Herzfrequenz signifikant erhöht ($p < 0,05$).

4.2.2.2 Harnzeitvolumen ($\dot{V}$)

Das mittlere Harnzeitvolumen betrug in der Vorperiode 41 ± 30 μ l/min/kg (Abb. 6). Es fiel während der Dialyse auf 6 ± 9 μ l/min/kg (PDP 1) bzw. 2 ± 3 μ l/min/kg (PDP 2) ab und war auch danach gegenüber den Vorperiodenwerten vermindert. Die Abnahme von $\dot{V}$ war von der ersten Harnsammelperiode nach Dialysebeginn an signifikant ($p < 0,05$).

4.2.2.3 Natriumexkretion ($UNa\dot{V}$)

Die Natriumexkretion lag vor der Dialyse bei $2,7 \pm 1,8$ μ mol/min/kg (Abb. 6). Während der Dialyse fiel $UNa\dot{V}$ auf $0,7 \pm 0,5$ μ mol/min/kg (PDP 1) bzw. $0,3 \pm 0,2$ μ mol/min/kg (PDP 2) ab und war auch im Anschluß daran gegenüber den Vorperiodenwerten vermindert. Diese Abnahme von $UNa\dot{V}$ war ebenfalls von der ersten Harnsammelperiode nach Dialysebeginn an signifikant ($p < 0,05$).

4.2.2.4 Kaliumexkretion ($UK\dot{V}$)

Auch die Kaliumexkretion, die in der Vorperiode $0,4 \pm 0,3$

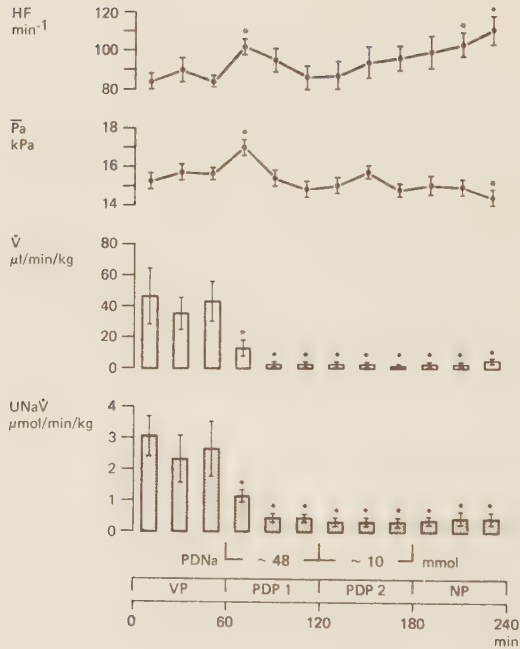


Abb. 6 Herzfrequenz (HF), Arterieller Blutdruck ($\bar{P}_a$), Harnzeitvolumen ($\dot{V}$) und Natriumexkretion (UNa $\dot{V}$) vor (VP), während (PDP 1, PDP 2) und nach (NP) akuter Verminderung des Natriumbestandes um 48-58 mmol durch Peritonealdialyse (Typ V); 3 Hunde, 6 Experimente; $\bar{X} \pm \text{SEM}$; Verglichen wurden die Werte von PDP 1, PDP 2 und NP mit denen von VP; * $p < 0,05$

/ $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ betrug, nahm während und nach der Dialyse ab ($p < 0,05$) (Tab. 6).

4.2.2.5 Plasmaelektrolytkonzentrationen (PNa, PK, PCl), Plasmaosmolalität (Posm), Plasmaproteinkonzentration (PProt), Hämatokrit (Hkt), Plasmaaldosteronkonzentration (PA) und Plasmareninaktivität (PRA)

Die Plasmakonzentrationen von Natrium und Chlorid und die Plasmaosmolalität zeigten während und nach der Dialyse eine signifikante Abnahme ($p < 0,05$), während sich die Plasmakaliumkonzentration nicht änderte (Tab. 6). Die Plasmaproteinkonzentration und der Hämatokrit nahmen mit Verminderung des Natriumbestandes zu ($p < 0,05$), und auch die Plasmareninaktivität und die Plasmaaldosteronkonzentration zeigten einen deutlichen Anstieg (Tab. 6).

4.2.2.6 Nierendurchblutung (RBF), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Peritubulärer Onkotischer Druck (POD)

Die Nierendurchblutung betrug in der Vorperiode $10,1 \pm 1,0$ ml/min/kg KG (Abb. 5). Sie war während der Dialyse im Mittel um 9 % (PDP 1) bzw. 4 % (PDP 2) gegenüber den Werten der Vorperiode vermindert und in der Nachperiode um etwa 7 % erhöht.

Die Glomeruläre Filtrationsrate der Vorperiode betrug $4,4 \pm 0,6$ ml/min/kg KG (Abb. 5). Während der Dialyse lag sie um 45 % (PDP 1) bzw. 39 % (PDP 2) und danach um etwa 22 % unter den Vorperiodenwerten.

Der Peritubuläre Onkotische Druck, der vor der Dialyse bei $4,6 \pm 0,4$ kPa (35 ± 3 mm Hg) lag, war während der Dialyse um 11 % (PDP 1) bzw. 22 % (PDP 2) und in der Nachperiode um 26 % erhöht (Tab. 6).

4.2.3 Versuche mit experimenteller Vorhofdruckerhöhung (eLAP⁷) bzw. eLAP⁷ und akuter Verminderung des Natriumbestandes durch Peritonealdialyse
(vgl. 3.4.2.2)

4.2.3.1 Linker Vorhofdruck (LAP)

Vorperiode (VP): Der mittlere LAP aller Experimente (Gruppe I-V) lag bei $0,1 \pm 0,2$ kPa (1 ± 2 cm H₂O) (Tab. 7).

1. Distensionsperiode (DP 1): In Gruppe I-V betrug der LAP $1,3 \pm 0,3$ kPa (13 ± 3 cm H₂O) (Tab. 7). Der linke Vorhofdruck war in allen Experimenten gegenüber den Vorperiodenwerten erhöht ($p < 0,01$).

1. Nachperiode (NP 1): Gegenüber den Vorperiodenwerten war der LAP in den Experimenten aller Versuchsgruppen vermindert ($p < 0,01$) (Tab. 7). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der einzelnen Gruppen.

2. Distensionsperiode (DP 2): Der mittlere linke Vorhofdruck aller Versuche lag bei $1,2 \pm 0,3$ kPa (12 ± 3 cm H₂O) (Tab. 7). Der LAP war in allen Versuchen gegenüber den Werten der Vorperiode und der 1. Nachperiode erhöht ($p < 0,01$).

2. Nachperiode (NP 2): Der LAP war in allen Gruppen gegenüber der Vorperiode vermindert ($p < 0,01$) und gegenüber der 1. Nachperiode nicht signifikant verändert (Tab. 7). Zwischen den einzelnen Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede des linken Vorhofdruckes.

4.2.3.2 Herzfrequenz (HF)

Vorperiode (VP): In Gruppe I-V betrug die mittlere Herzfrequenz $92 \pm 18 \cdot 1/\text{min}$ (Tab. 7).

1. Distensionsperiode (DP 1): Die mittlere Herzfrequenz lag in

Gruppe I-V bei 183 ± 25 1/min (Tab. 7). In allen Experimenten war ein Anstieg von HF gegenüber den Vorperiodenwerten zu verzeichnen ($p < 0,01$).

1. Nachperiode (NP 1): In allen Gruppen lag die Herzfrequenz noch über dem Niveau der Vorperiodenwerte ($p < 0,01$) (Tab. 7). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der einzelnen Gruppen.

2. Distensionsperiode (DP 2): Sowohl gegenüber der Vorperiode wie der 1. Nachperiode kam es in allen Experimenten zu einem deutlichen Anstieg der Herzfrequenz ($p < 0,01$) (Tab. 7). In Gruppe V war HF größer als in Gruppe I ($p < 0,05$).

2. Nachperiode (NP 2): Im Mittel aller Experimente (Gruppe I-V) lag die Herzfrequenz über den Vorperiodenwerten ($p < 0,01$) und war von den Werten der 1. Nachperiode nicht verschieden. HF unterschied sich in den Gruppen II-V nicht signifikant von HF in Gruppe I (Tab. 7).

4.2.3.3 Arterieller Blutdruck ($\bar{P}_a$)

Vorperiode (VP): Der mittlere arterielle Blutdruck betrug in Gruppe I-V $13,5 \pm 1,4$ kPa (101 ± 11 mm Hg) (Abb. 7).

1. Distensionsperiode (DP 1): Der arterielle Blutdruck lag in Gruppe I-V bei $16,3 \pm 1,3$ kPa (123 ± 10 mm Hg) (Abb. 7). Damit war $\bar{P}_a$ gegenüber den Vorperiodenwerten signifikant erhöht ($p < 0,01$).

1. Nachperiode (NP 1): $\bar{P}_a$ lag in allen Gruppen wieder im Bereich der Vorperiodenwerte (Abb. 7). Zwischen den einzelnen Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede von $\bar{P}_a$ nachweisbar.

2. Distensionsperiode (DP 2): Gegenüber der 1. Nachperiode nahm $\bar{P}_a$ in allen Experimenten der Gruppen I-V zu ($p < 0,01$) (Abb. 7). $\bar{P}_a$ der Gruppen II-V unterschied sich nicht signifikant von $\bar{P}_a$ der Gruppe I.

2. Nachperiode (NP 2): Gegenüber der Vorperiode war $\bar{P}_a$ nicht signifikant verändert (Gruppe I) oder vermindert (Gruppe II-V) ($p < 0,01$) (Abb. 7). Auch bezüglich der 1. Nachperiode zeigte der arterielle Blutdruck in Gruppe I keine Änderung, aber eine Abnahme in Gruppe II-V ($p < 0,01$). $\bar{P}_a$ der Gruppen II-V unterschied sich nicht signifikant von $\bar{P}_a$ der Gruppe I.

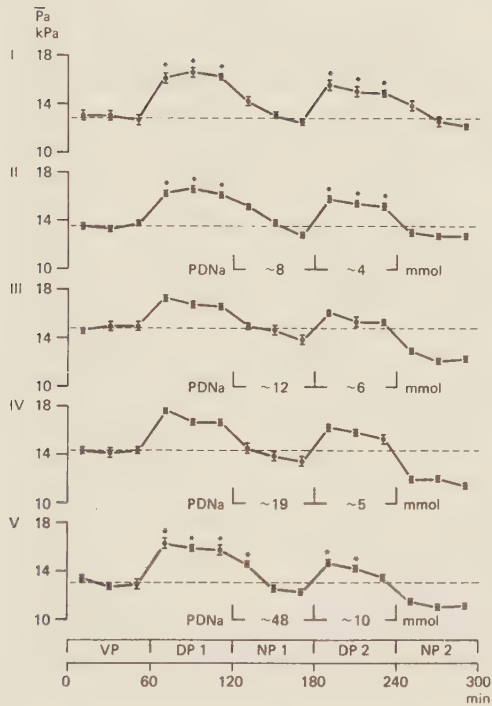


Abb. 7 Arterieller Blutdruck ($\bar{P}_a$) vor (VP, NP 1), während (DP 1, DP 2) und nach (NP 1, NP 2) experimenteller Vorhofdruck-erhöhung; in den Gruppen II-V wurde der Natriumbestand während NP 1 und DP 2 durch Peritonealdialyse (Typ II-V) um den angegebenen Betrag (PDNa) vermindert; Anzahl der Experimente/Gruppe in Tabelle 3; $\bar{X} \pm \text{SEM}$; Verglichen wurden die Werte von DP 1 und NP1 mit denen von VP und die von DP 2 und NP 2 mit dem dritten Periodenwert von NP 1; * $p < 0,05$

4.2.3.4 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Vorperiode (VP): Die mittlere Glomeruläre Filtrationsrate aller Experimente (Gruppe I-V) betrug $5,4 \pm 0,9$ ml/min/kg KG (Tab. 8).

1. Distensionsperiode (DP 1): Die GFR lag in Gruppe I-V bei $5,8 \pm 0,9$ ml/min/kg KG (Tab. 8). Gegenüber der Vorperiode zeigte die GFR eine Zunahme (29 Experimente), keine Änderung (4 Experimente) oder eine Abnahme (2 Experimente). Die Zunahme war statistisch signifikant ($p < 0,01$).

1. Nachperiode (NP 1): Die GFR war in keiner Gruppe signifikant von den Vorperiodenwerten verschieden; in Gruppe V nahm die GFR zwar in 5 Experimenten gegenüber der Vorperiode ab, aber in einem zu, so daß die Abnahme nicht signifikant war (Tab. 8). Die Filtrationsraten in den Gruppen II, III, IV und V unterschieden sich nicht signifikant von denen in Gruppe I.

2. Distensionsperiode (DP 2): Gegenüber der 1. Nachperiode nahm die GFR zu (Gruppe I) ($p < 0,05$) oder änderte sich nicht (Gruppe II-V) (Tab. 8). Bezogen auf die Vorperiodenwerte zeigte die GFR eine Zunahme (Gruppe I und II) ($p < 0,01$), keine Änderung (Gruppe III und IV) oder eine Abnahme (Gruppe V) ($p < 0,05$). Der mittlere Quotient aus der GFR der 2. Distensionsperiode und der Vorperiode ($GFR_{DP\ 2}/GFR_{VP}$) war in Gruppe V signifikant kleiner als in Gruppe I ($p < 0,01$) (Abb. 8).

2. Nachperiode (NP 2): Bezogen auf die 1. Nachperiode änderte sich die GFR nicht (Gruppe I) oder nahm ab (Gruppe II-V) ($p < 0,01$) (Tab. 8). Die Filtrationsraten in den Gruppen I-IV unterschieden sich nicht voneinander, während die GFR in Gruppe V signifikant kleiner war als in den anderen Gruppen ($p < 0,01$).

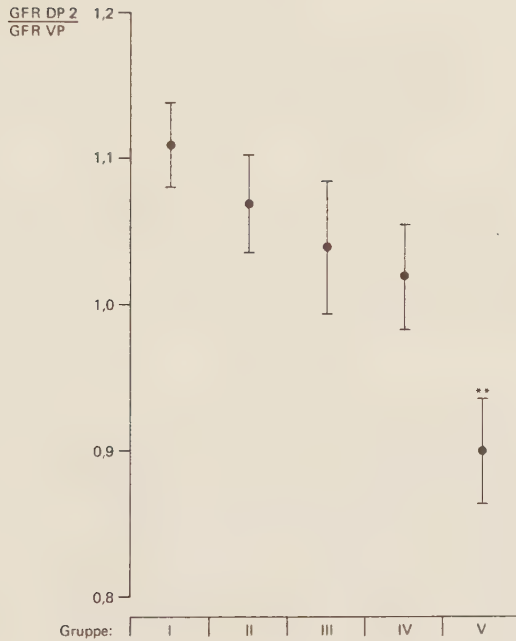


Abb. 8 Mittlere Quotienten aus der GFR der 2. Distensions-
periode und der GFR der Vorperiode ($\frac{\text{GFR DP 2}}{\text{GFR VP}}$) in den
Gruppen I-V; Anzahl der Experimente/Gruppe in Tabelle 8;
 $\bar{X} \pm \text{SEM}$; Verglichen wurden die Werte der Gruppen II-V mit denen
der Gruppe I; ** $p < 0,01$

4.2.3.5 Harnzeitvolumen ($\dot{V}$)

Vorperiode (VP): In Gruppe I-V betrug das mittlere Harnzeitvolumen $67 \pm 38 \mu\text{l/min/kg}$ (Abb. 9).

1. Distensionsperiode (DP 1): Während der eLAP $\nearrow$ nahm das Harnzeitvolumen im Mittel aller Experimente auf $206 \pm 83 \mu\text{l/min/kg}$ zu (Abb. 9). Diese Zunahme von $\dot{V}$ war in allen Experimenten zu beobachten ($p < 0,01$).

1. Nachperiode (NP 1): Nach der eLAP $\nearrow$ lag $\dot{V}$ in allen Gruppen unter den Werten der Vorperiode ($p < 0,01$) (Abb. 9). Während das Harnzeitvolumen sich in den Gruppen II-IV nicht von dem in Gruppe I unterschied, war es in Gruppe V kleiner als in Gruppe I ($p < 0,01$).

2. Distensionsperiode (DP 2): Während der 2. eLAP $\nearrow$ betrug das mittlere Harnzeitvolumen in Gruppe I-IV $148 \pm 84 \mu\text{l/min/kg}$, was einer signifikanten Zunahme gegenüber den Werten der Vorperiode und der 1. Nachperiode entspricht ($p < 0,01$) (Abb. 9).

In Gruppe I lag $\dot{V}$ im Mittel um 221 % und in Gruppe II-IV um 308 % über dem mittleren Wert der 1. Nachperiode. Der Anstieg gegenüber den Vorperiodenwerten betrug in Gruppe I im Mittel 102 % und in Gruppe II-IV 131 %. Zwischen den Gruppen I-IV konnten keine signifikanten Unterschiede von $\dot{V}$ nachgewiesen werden. In den Experimenten der Gruppe V nahm $\dot{V}$ gegenüber den Werten der 1. Nachperiode nicht zu.

2. Nachperiode (NP 2): $\dot{V}$ nahm in den Experimenten aller Gruppen gegenüber den Werten von VP und NP 1 ab ($p < 0,01$) (Abb. 9).

$\dot{V}$ war in Gruppe II-V kleiner als in Gruppe I ($p < 0,01$).

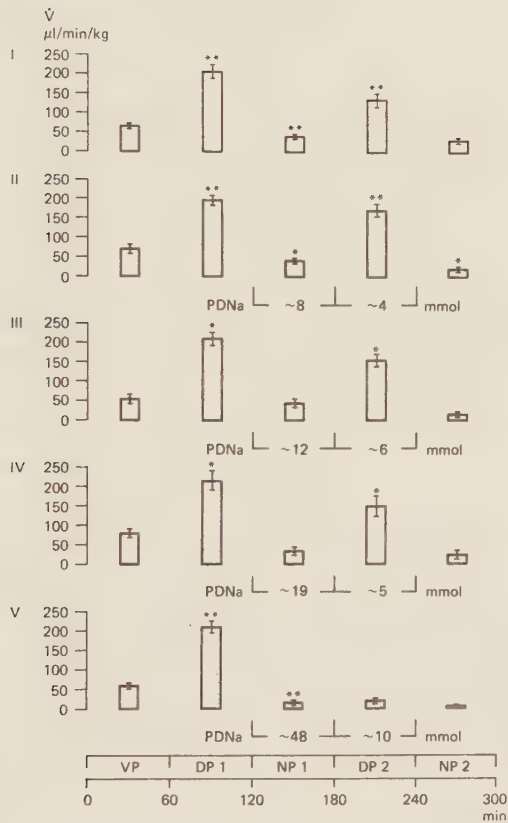


Abb. 9 Harnzeitvolumen ($\dot{V}$) vor (VP, NP 1), während (DP 1, DP 2) und nach (NP 1, NP 2) experimenteller Vorhofdruckerhöhung; in den Gruppen II-V wurde der Natriumbestand während NP 1 und DP 2 durch Peritonealdialyse (Typ II-V) um den angegebenen Betrag (PDNa) vermindert; Anzahl der Experimente/Gruppe in Tabelle 3; $\bar{X} \pm \text{SEM}$; verglichen wurden die Werte von DP 1 und NP 1 mit denen von VP und die von DP 2 und NP 2 mit denen von NP 1; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

4.2.3.6 Natriumexkretion (UNaV)

Vorperiode (VP): Die Natriumexkretion lag im Mittel aller Experimente bei $4,7 \pm 2,4 \mu\text{mol/min/kg}$ (Abb. 10).

1. Distensionsperiode (DP 1): Während der eLAP $\nearrow$ betrug die mittlere Natriumexkretion in Gruppe I-V $10,9 \mu\text{mol/min/kg}$ (Abb. 10). Diese Zunahme von UNaV gegenüber den Vorperiodenwerten war in allen Experimenten zu beobachten ($p < 0,01$).

1. Nachperiode (NP 1): UNaV lag über den Vorperiodenwerten (Gruppe I) ($p < 0,05$), war nicht signifikant von diesen verschieden (Gruppe II-IV) oder lag deutlich darunter (Gruppe V) ($p < 0,05$) (Abb. 10).

Die Natriumexkretion war in Gruppe II-V kleiner als in Gruppe I ($p < 0,01$).

2. Distensionsperiode (DP 2): Während der 2. eLAP $\nearrow$ nahm die Natriumexkretion gegenüber den NP 1-Werten zu (Gruppe I) ($p < 0,01$), zeigte keine signifikante Änderung (Gruppe II) oder nahm ab (Gruppe III-V) ($p < 0,01$) (Abb. 10).

In Gruppe I betrug die Zunahme von UNaV gegenüber den VP-Werten im Mittel 83 % und gegenüber den Werten von NP 1 33 %, während UNaV in Gruppe II um 11 % bzw. 19 % gegenüber den Werten von VP bzw. NP 1 vermindert war.

2. Nachperiode (NP 2): Bezüglich der Werte der 1. Nachperiode zeigte UNaV keine Änderung (Gruppe I) oder eine Abnahme (Gruppe II-V) ($p < 0,01$) (Abb. 10).

UNaV war in den Gruppen II-V kleiner als in Gruppe I ($p < 0,01$).

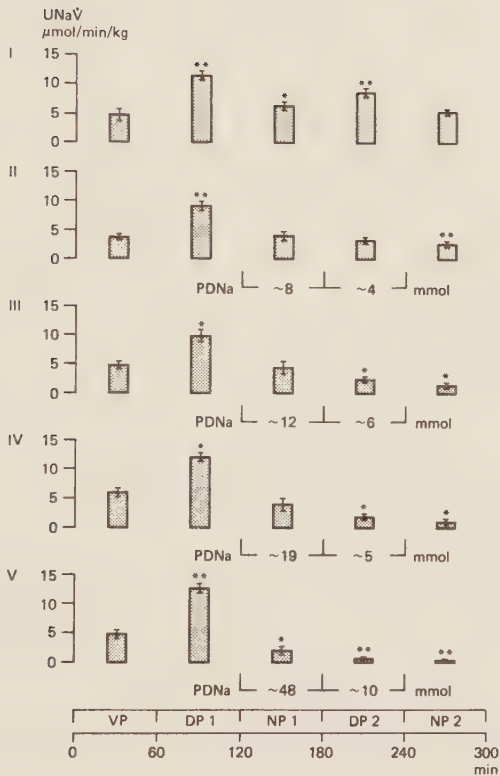


Abb. 10 Natriumexkretion (UNaV) vor (VP, NP 1), während (DP 1, DP 2) und nach (NP 1, NP 2) experimenteller Vorhofdruckerhöhung; in den Gruppen II-V wurde der Natriumbestand während NP 1 und DP 2 durch Peritonealdialyse (Typ II-V) um den angegebenen Betrag (PDNa) vermindert; Anzahl der Experimente/Gruppe in Tabelle 3; $\bar{X} \pm \text{SEM}$; verglichen wurden die Werte von DP 1 und NP 1 mit denen von VP und die Werte von DP 2 und NP 2 mit denen von NP 1; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

4.2.3.7 Fraktionelle Natriumexkretion (FENa)

Vorperiode (VP): FENa lag im Mittel aller Experimente (Gruppe I-V) bei $0,6 \pm 0,3$ % (Abb. 11).

1. Distensionsperiode (DP 1): FENa betrug in Gruppe I-V $1,2 \pm 0,4$ % (Abb. 11). Diese Zunahme gegenüber der Vorperiode war in allen Experimenten zu beobachten ($p < 0,01$).

1. Nachperiode (NP 1): Gegenüber den Vorperiodenwerten nahm FENa zu (Gruppe I) ($p < 0,05$), änderte sich nicht signifikant (Gruppe II und III) oder nahm ab (Gruppe IV und V) ($p < 0,05$) (Abb. 11).

In Gruppe II-V war FENa kleiner als in Gruppe I ($p < 0,01$).

2. Distensionsperiode (DP 2): Gegenüber den Werten von VP und NP 1 nahm FENa zu (Gruppe I) ($p < 0,05$), änderte sich nicht (Gruppe II) oder nahm ab (Gruppe III-V) ($p < 0,01$) (Abb. 11). FENa war in Gruppe II-V kleiner als in Gruppe I ($p < 0,01$). Der mittlere Quotient aus FENa der 2. Distensionsperiode und FENa der Vorperiode ($\text{FENa DP 2} / \text{FENa VP}$) nahm mit steigender Gruppenziffer ab (Abb. 12).

2. Nachperiode (NP 2): Bezogen auf die Werte von NP 1 war FENa nicht signifikant verändert (Gruppe I) oder vermindert (Gruppe II-V) ($p < 0,01$) (Abb. 11).

FENa war in den Experimenten der Gruppen II-V kleiner als in denen der Gruppe I ($p < 0,01$).

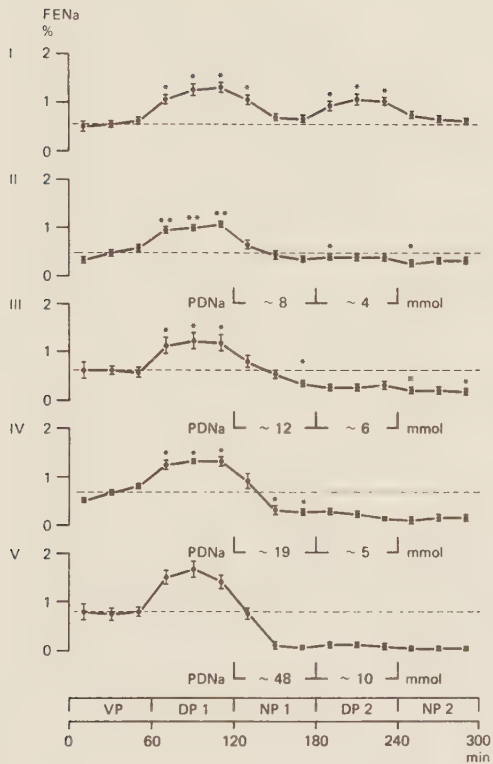


Abb. 11 Fraktionelle Natriumexkretion (FENa) vor (VP, NP 1), während (DP 1, DP 2) und nach (NP 1, NP 2) experimenteller Vorhofdruckerhöhung; in den Gruppen II-V wurde der Natriumbestand während NP 1 und DP 2 durch Peritonealdialyse (Typ II-V) um den angegebenen Betrag vermindert; Anzahl der Experimente/Gruppe in Tabelle 3; $\bar{X} \pm \text{SEM}$; verglichen wurden die Werte von DP 1 und NP 1 mit denen von VP und die Werte von DP 2 und NP 2 mit dem dritten Periodenwert von NP 1; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

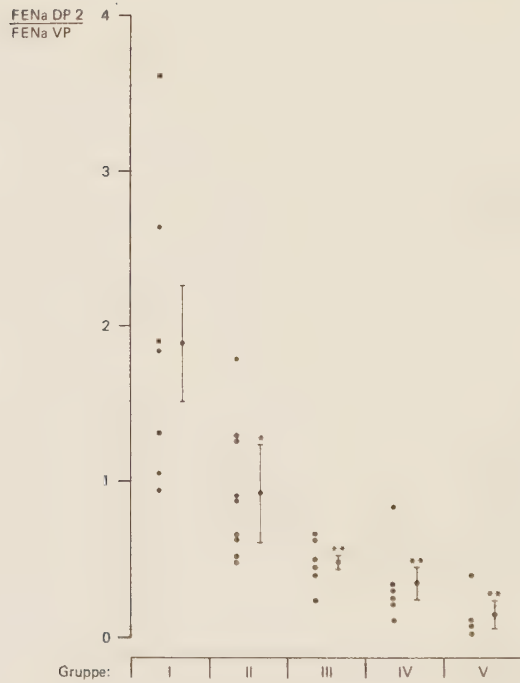


Abb. 12 Quotienten aus FENa während der 2. Distensionsperiode und FENa der Vorperiode ($\text{FENa DP 2} / \text{FENa VP}$) in den Gruppen I-V; Einzelwerte und $\bar{X} \pm \text{SEM}$; verglichen wurden die Werte der Gruppen II-V mit denen der Gruppe I; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

4.2.3.8 Kaliumexkretion (UKV)

Vorperiode (VP): In Gruppe I-V lag die Kaliumexkretion bei $0,6 \pm 0,5 \text{ } \mu\text{mol/min/kg}$ (Tab. 8).

1. Distensionsperiode (DP 1): Die mittlere Kaliumexkretion aller Experimente betrug $1,1 \pm 0,9 \text{ } \mu\text{mol/min/kg}$ (Tab. 8). Gegenüber den Vorperiodenwerten nahm UKV während der eLAP $\nearrow$ in 33 Versuchen zu und in 3 Versuchen ab; in 4 Experimenten zeigte sich keine Änderung. Damit war UKV gegenüber den Vorperiodenwerten signifikant erhöht ($p < 0,01$).

1. Nachperiode (NP 1): UKV war in keiner Gruppe von den VP-Werten verschieden (Tab. 8). Es waren auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten in den einzelnen Gruppen zu verzeichnen.

2. Distensionsperiode (DP 2): Während der 2. eLAP $\nearrow$ betrug die mittlere Kaliumexkretion aller Experimente $1,0 \pm 0,8 \text{ } \mu\text{mol/min/kg}$ (Tab. 8). Gegenüber den Werten von NP 1 nahm UKV zu (28 Experimente), änderte sich nicht (6 Experimente) oder nahm ab (6 Experimente). Damit war die Zunahme statistisch signifikant ($p < 0,01$). UKV war in den Gruppen II-V nicht von UKV in Gruppe I unterschieden.

2. Nachperiode (NP 2): UKV war von den NP 1-Werten nicht unterschieden (Gruppe I, III, IV und V) oder lag darüber (Gruppe II) ($p < 0,05$) (Tab. 8).

4.2.3.9 Plasmaosmolalität (Posm)

Vorperiode (VP): In Gruppe I-V betrug die mittlere Plasmaosmolalität $298 \pm 3 \text{ mosm/kg H}_2\text{O}$ (Tab. 9).

1. Distensionsperiode (DP 1): Posm lag im Mittel aller Experimente (Gruppe I-V) bei 300 ± 3 mosm/kg H_2O (Tab. 9). Diese Zunahme von Posm gegenüber der Vorperiode war signifikant ($p < 0,05$).

1. Nachperiode (NP 1): Bezogen auf die Vorperiode war die Plasmaosmolalität in den Gruppen I-III unverändert und in den Gruppen IV und V vermindert ($p < 0,05$) (Tab. 9). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Posm der Gruppe I und Posm der Gruppen II-V.

2. Distensionsperiode (DP 2): Gegenüber den Werten der Vorperiode war Posm erhöht (Gruppe I) ($p < 0,05$), nicht signifikant verändert (Gruppe II, III und IV) oder vermindert (Gruppe V) ($p < 0,05$) (Tab. 9). In den Gruppen IV und V war die Plasmaosmolalität kleiner als in Gruppe I ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).

2. Nachperiode (NP 2): Bezogen auf die Vorperiode war die Plasmaosmolalität erhöht (Gruppe I) ($p < 0,05$), nicht verändert (Gruppe II und III) oder vermindert (Gruppe IV und V) ($p < 0,05$) (Tab. 9). In den Gruppen IV und V war Posm kleiner als in Gruppe I ($p < 0,01$).

4.2.3.10 Plasmanatriumkonzentration (PNa)

Vorperiode (VP): Die mittlere Plasmanatriumkonzentration aller Experimente der Gruppe I-V betrug 148 ± 3 mmol/l (Tab. 9).

1. Distensionsperiode (DP 1): PNa lag im Mittel aller Experimente (Gruppe I-V) bei 148 ± 4 mmol/l und war von den Vorperiodenwerten nicht verschieden (Tab. 9).

1. Nachperiode (NP 1): Gegenüber den Vorperiodenwerten war PNa nicht verändert (Gruppe I) oder vermindert (Gruppe II, III, IV und V) ($p < 0,05$) (Tab. 9). PNa war in Gruppe V signifikant kleiner als in Gruppe I ($p < 0,05$).

2. Distensionsperiode (DP 2): Bezogen auf die Vorperiode war die Plasmanatriumkonzentration erhöht (Gruppe I) ($p < 0,05$), nicht signifikant verändert (Gruppe II, III und IV) oder vermindert (Gruppe V) ($p < 0,05$) (Tab. 9). Gegenüber der 1. Nachperiode dagegen war PNa in den Gruppen I und V nicht verändert und in Gruppe II-IV erhöht ($p < 0,05$).

PNa war in Gruppe V kleiner als in Gruppe I ($p < 0,05$).

2. Nachperiode (NP 2): Im Vergleich zur Vorperiode war die Plasmanatriumkonzentration nicht verändert (Gruppe I, II und III) oder vermindert (Gruppe IV und V) ($p < 0,05$) (Tab. 9).

PNa war in den Gruppen IV und V kleiner als in Gruppe I ($p < 0,05$).

4.2.3.11 Plasmakaliumkonzentration (PK)

Bei der Plasmakaliumkonzentration waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen oder Versuchsperioden nachweisbar (Tab. 10).

4.2.3.12 Plasmachloridkonzentration (PCl)

Vorperiode (VP): Die mittlere Plasmachloridkonzentration lag in den Experimenten der Gruppe I-V bei 107 ± 2 mmol/l (Tab. 10).

1. Distensionsperiode (DP 1): PCl betrug im Mittel aller Experimente (Gruppe I-V) 107 ± 2 mmol/l und war damit nicht von den Vorperiodenwerten verschieden (Tab. 10).

1. Nachperiode (NP 1): Bezogen auf die Vorperiodenwerte zeigte PCl keine Änderung (Gruppe I) oder eine Abnahme (Gruppe II, III, IV und V) ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$) (Tab. 10). PCl war in den Gruppen III-V kleiner als in Gruppe I ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).

2. Distensionsperiode (DP 2): Gegenüber der Vorperiode war die Plasmachloridkonzentration unverändert (Gruppe I, II, III und IV) oder vermindert (Gruppe V) ($p < 0,05$) (Tab. 10). In den Gruppen IV und V war PCl kleiner als in Gruppe I ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).

2. Nachperiode (NP 2): Verglichen mit den Vorperiodenwerten war PCl unverändert (Gruppe I, II und III) oder vermindert (Gruppe IV und V) ($p < 0,05$) (Tab. 10).

In den Gruppen IV und V war PCl kleiner als in Gruppe I ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).

4.2.3.13 Hämatokrit (Hkt)

Vorperiode (VP): Der mittlere Hämatokrit aller Experimente der Gruppe I-V betrug 35 ± 4 Vol % (Tab. 11).

1. Distensionsperiode (DP 1): Der Hkt lag im Mittel aller Experimente bei 42 ± 5 Vol % und war damit um etwa 19 % gegenüber den Vorperiodenwerten erhöht ($p < 0,01$) (Tab. 11).

1. Nachperiode (NP 1): Der Hkt lag in allen Gruppen über den Werten der Vorperiode ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$) (Tab. 11). Der Anstieg gegenüber der Vorperiode nahm mit steigender Gruppenziffer zu und war in den Gruppen IV und V signifikant größer als in Gruppe I ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).

2. Distensionsperiode (DP 2): Der Hkt war in allen Gruppen gegenüber der Vorperiode wie der 1. Nachperiode erhöht ($p < 0,01$) (Tab. 11). In den Gruppen IV und V war die Zunahme des Hkt gegenüber der Vorperiode signifikant größer als in Gruppe I ($p < 0,01$).

2. Nachperiode (NP 2): Der Hämatokrit lag in Gruppe I-V über den Vorperiodenwerten ($p < 0,01$) und war von den Werten der 1. Nachperiode nicht verschieden (Tab. 11). Der Anstieg gegenüber der Vorperiode war in den Gruppen IV und V signifikant größer als in Gruppe I ($p < 0,01$).

4.2.3.14 Plasmaproteinkonzentration (PProt)

Vorperiode (VP): Die mittlere Plasmaproteinkonzentration in den Experimenten der Gruppe I-V betrug $65,1 \pm 3,6$ g/l (Tab. 11).

1. Distensionsperiode (DP 1): PProt lag im Mittel aller Experimente (Gruppe I-V) bei $69,6 \pm 3,6$ g/l, was einer mittleren Zunahme um etwa 7 % gegenüber den Vorperiodenwerten entspricht ($p < 0,01$) (Tab. 11).

1. Nachperiode (NP 1): PProt lag in Gruppe I-V über den Werten der Vorperiode ($p < 0,01$) (Tab. 11). Das Ausmaß dieses Anstieges nahm mit steigender Gruppenziffer zu und war in den Gruppen IV und V signifikant größer als in Gruppe I ($p < 0,05$).

2. Distensionsperiode (DP 2): Die Plasmaproteinkonzentration war in den Experimenten der Gruppe I-V größer als in der Vorperiode und 1. Nachperiode ($p < 0,01$) (Tab. 11). Der Anstieg gegenüber der Vorperiode war in den Gruppen II, III, IV und V größer als in Gruppe I ($p < 0,05$).

2. Nachperiode (NP 2): PProt lag in Gruppe I-V über den Vorperiodenwerten ($p < 0,01$) (Tab. 11). Der Anstieg gegenüber der Vorperiode war in den Gruppen II, III, IV und V größer als in Gruppe I ($p < 0,05$).

4.2.3.15 Plasmapareninaktivität (PRA) und Plasmaaldosteronkonzentration (PA)

Vorperiode (VP): Im Mittel aller Experimente (Gruppe I-V) lag die Plasmapareninaktivität bei $0,42 \pm 0,06$ ng A I/ml/h und die Plasmaaldosteronkonzentration bei 47 ± 12 pg/ml (Abb. 13).

1. Distensionsperiode (DP 1): Die mittlere Plasmapareninaktivität in Gruppe I-V betrug $0,18 \pm 0,03$ ng A I/ml/h, was einer Abnahme um durchschnittlich 58 % gegenüber der Vorperiode entspricht (Abb. 13).

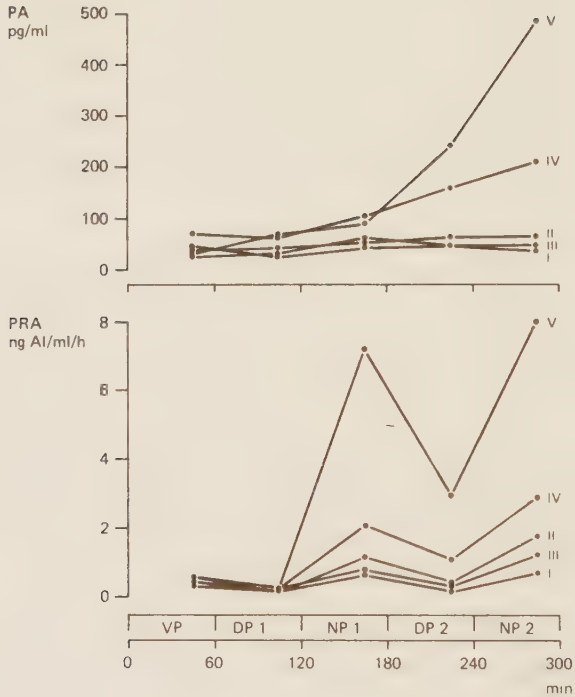


Abb. 13 Plasmareninaktivität (PRA) und Plasmaaldosteron-
konzentration (PA) vor (VP, NP 1), während (DP 1, DP 2) und
nach (NP 1, NP 2) experimenteller Vorhofdruckerhöhung in den
Gruppen I-V; 1 Hund, 5 Experimente

Die mittlere Plasmaaldosteronkonzentration betrug 54 ± 10 pg/ml. Gegenüber der Vorperiode nahm PA in 3 Versuchen zu und in 2 Versuchen ab.

1. Nachperiode (NP 1): PRA lag in allen Experimenten über den Vorperiodenwerten und war in den Versuchen mit Peritonealdialyse (Gruppe II-V) größer als in dem Versuch der Gruppe I (Abb. 13). Auch PA lag in allen Versuchen über den Vorperiodenwerten und war in den Versuchen der Gruppe II-V größer als in dem Versuch der Gruppe I.

2. Distensionsperiode (DP 2): Gegenüber der 1. Nachperiode nahm PRA in allen Experimenten ab (Abb. 13). Die Plasmaaldosteronkonzentration lag in den Versuchen der Gruppen II, IV und V über den Werten der 1. Nachperiode.

2. Nachperiode (NP 2): Gegenüber der Vorperiode und der 1. Nachperiode war die Plasmapreninaktivität in allen Experimenten erhöht; sie war in den Dialyseexperimenten (Gruppe II-V) größer als in dem Experiment der Gruppe I (Abb. 13). PA lag unter dem Wert der Vorperiode (Gruppe I) oder darüber (Gruppe II-V). In Gruppe II-V war PA größer als in Gruppe I.

4.2.3.16 Arterieller Druck und Natriumexkretion

Während der experimentellen Vorhofdruckerhöhung bestand kein Zusammenhang zwischen der Änderung des arteriellen Druckes und der Änderung der Natriumexkretion (Differenz der Werte von DP 2 und VP) (Abb. 14).

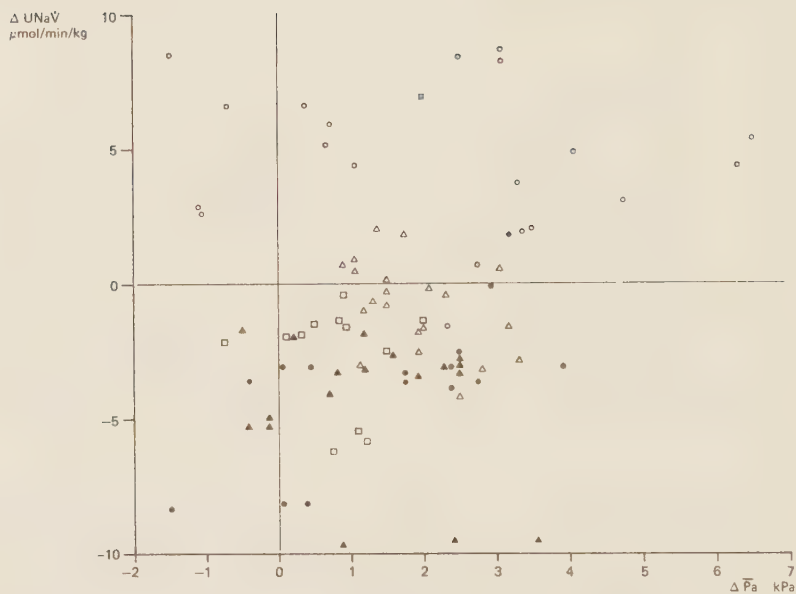


Abb. 14 Beziehung zwischen der Änderung des arteriellen Druckes ($\Delta \bar{P}_a$) und der Änderung der Natriumexkretion ($\Delta UNa\dot{V}$) (Differenz der Werte von DP 2 und VP); 6 salzreich ernährte Hunde, 29 Experimente, 87 Meßwerte; Gruppe I (○), Gruppe II (△), Gruppe III (□), Gruppe IV (●), Gruppe V (▲)

5. DISKUSSION

5.1 Untersuchungen am wachen, chronisch instrumentierten Tier

Die vorliegende Untersuchung wurde an wachen, chronisch instrumentierten Hunden durchgeführt.

Dieses Vorgehen hatte zum Ziel, mögliche Einflüsse von Narkose und chirurgischem Trauma auf das zu untersuchende Regelsystem des Salz-Wasserhaushaltes zu vermeiden.

Wenn auch die Mechanismen noch nicht im einzelnen aufgeklärt sind, so ist doch bekannt, daß die Barbituratnarkose zu einem Abfall des arteriellen Druckes (Fray et al. 1976), der Nierendurchblutung (Applegate und Gutman 1976) und der Glomerulären Filtrationsrate (Rosen 1972, Applegate und Gutman 1976) führt und somit Parameter verändert, denen ein Einfluß auf die Natriumauscheidung zugeschrieben wird.

Pentobarbital erhöht bei salzarm ernährten Hunden die Plasmareninaktivität (Fray et al. 1976), vermindert die Wasser- und Natriumausscheidung und bewirkt eine Zunahme der tubulären Natriumresorption (Keck et al. 1973, Applegate und Gutman 1976). Intravenös zugeführtes Kochsalz wird im Vergleich zum Wachzustand verlangsamt ausgeschieden (Keck et al. 1973).

Die Barbituratnarkose allein, noch mehr aber die Kombination mit einem chirurgischen Eingriff, führt zu einem Anstieg der durch Bioassay gemessenen Plasma-ADH-Konzentration (Bonjour und Malvin 1970).

Auch die Ergebnisse von Versuchen mit eLAP¹ werden offenbar von Anästhesie und chirurgischem Trauma beeinflusst. So führt die eLAP¹ bei akut thorakotomierten und anästhesierten Hunden häufig nicht zu einer Zunahme der Natriumexkretion (Johnson et al. 1969, Kinney und DiScala 1972, De Torrente et al. 1975).

Dagegen wird die Atriale Natriurese in Versuchen an wachen, chronisch instrumentierten Hunden regelmäßig beobachtet (Lydtin und Hamilton 1964, Reinhardt et al. 1977, Fater et al. 1980).

Allerdings werden auch Untersuchungen an narkotisierten, akut

operierten Hunden mitgeteilt, in denen die eLAP¹ von einer Zunahme der Natriumexkretion begleitet war (Gillespie et al. 1973, Prosnitz und DiBona 1978).

Eine Halothananästhesie an chronisch instrumentierten Hunden führt bei salzreicher Ernährung zu einer Abschwächung und bei salzarmer Ernährung zur Aufhebung der Atrialen Natriurese (Reinhardt et al. 1980 c).

5.2 Orale Salzzufuhr und Natriumbestand

Zwar ist der Natriumbestand des lebenden Versuchstieres nicht direkt meßbar, doch kann das Natrium der extra- und intrazellulären Flüssigkeit und ein Teil des Knochennatriums mit Hilfe der Isotopenverdünnungsmethode als "austauschbares Natrium" bestimmt werden (Edelmann et al. 1954). Allerdings sind die Meßergebnisse bei dieser Methode mit einem großen Fehler behaftet und schwer interpretierbar, da ein "Sollwert" bzw. "Sollbereich" für das "austauschbare Natrium" nicht angegeben werden kann. Ein indirektes Verfahren, nämlich die Erstellung einer Natrium-Tagesbilanz, läßt dagegen Rückschlüsse auf den Natriumbestand zu: Ist die Bilanz nach Zufuhr einer größeren Natriummenge positiv, wird also weniger Natrium ausgeschieden als zugeführt, besteht offenbar ein Natriumdefizit, dessen Ausgleich die Retention dient (Reinhardt et al. 1980 b).

Bei längerfristiger salzreicher Ernährung wird die aufgenommene Natriummenge (14,5 mmol/kg KG/Tag) innerhalb von 24 Stunden wieder ausgeschieden (Reinhardt und Behrenbeck 1967); aufgrund dieses Bilanzgleichgewichtes kann auch für die salzreich ernährten Hunde der vorliegenden Untersuchung ein unverminderter Natriumbestand angenommen werden. Der Betrag des durch Peritonealdialyse entzogenen Natriums entspricht somit der Abweichung des Natriumbestandes von dem (unbekannten) im Bilanzgleichgewicht bestehenden Wert.

Die Wirkung einer salzarmen Diät (0,5 mmol Na/kg KG/Tag) auf den Natriumbestand soll im folgenden ausführlicher erläutert werden: In der vorliegenden Untersuchung betrug das mittlere Körpergewicht der salzarm ernährten Hunde 12,2 kg. Somit erhielt ein Hund durchschnittlichen Gewichtes bei dieser Ernährung eine Tageszufuhr von etwa 6 mmol Natriumchlorid. Die durchschnittliche Nüchternnatriumexkretion

der salzarm ernährten Hunde lag bei $0,3 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg KG}$.

Unter der Annahme, daß dieser Nüchternexkretionswert für den Zeitraum von der Fütterung bis zum Beginn eines Experimentes repräsentativ ist, scheidet ein ca. 12 kg schwerer Hund in dieser Zeit etwa 4 mmol Natrium mit dem Urin aus. Da die Natriumexkretion aber nach der Nahrungsaufnahme zunächst ansteigt (Behrenbeck und Reinhardt 1967), dürfte die in dieser Zeit mit dem Urin ausgeschiedene Natriummenge sogar noch größer sein.

Wird noch ein täglicher Natriumverlust von 2-3 mmol über Haut und Faeces angenommen (O'Connor 1977), so ist zu vermuten, daß die Natriumverluste die -zufuhr übersteigen und die Natriumbilanz negativ ist.

Diese Überschlagsrechnung ist vor allem wegen des schwankenden Natriumgehaltes der Nahrung und des Fehlers bei der Bestimmung der extrarenalen Natriumverluste unzuverlässig.

Es gibt jedoch weitere Hinweise dafür, daß die salzarme Ernährung per se mit einer Verminderung des Natriumbestandes (bezogen auf den Wert des Natriumbestandes, der im Natrium-Bilanzgleichgewicht besteht) einhergeht:

Länger als 8 Tage natriumarm ernährte Hunde (Tageszufuhr $0,5 \text{ mmol Na/kg KG}$) scheiden nach Übergang auf eine salzreiche Ernährung (Tageszufuhr $14,5 \text{ mmol Na/kg KG}$) zunächst deutlich weniger Natrium aus als oral zugeführt wird, was mit dem Ausgleich eines zuvor entstandenen Natriumdefizites erklärbar ist (Reinhardt et al. 1980 b). Nach etwa 14-tägiger salzarmer Diät ($0,5 \text{ mmol Na/kg KG/Tag}$) konnte eine Verminderung des EZF-Volumens nachgewiesen werden (Reinhardt und Behrenbeck 1967). Über eine Abnahme des Plasmavolumens und einen Herzfrequenzanstieg nach etwa 14-tägiger salzarmer Ernährung wurde ebenfalls berichtet (Rocchini et al. 1977). Auch die nur kurzzeitig salzarm ernährten Hunde der vorliegenden Untersuchung wie einer anderen Studie (Kaczmarczyk et al. 1978) hatten eine höhere Herzfrequenz als salzreich ernährte Hunde, was mit der Annahme eines verminderten Plasmavolumens vereinbar ist. Schließlich sind die Werte für den 22-Natrium-Verteilungsraum und die Plasmanatriumkonzentration bei salzarm ernährten Hunden niedriger als bei Hunden mit hoher Salzzufuhr (Young und Guyton 1974).

5.3 Die akute Verminderung des Natriumbestandes durch Peritonealdialyse

Die Peritonealdialyse mit 5 % Glucoselösung stellt ein Verfahren zur Verminderung des Natriumbestandes dar und wurde auch von anderen Arbeitsgruppen zu diesem Zweck eingesetzt (Schechter et al. 1933, Behrenbeck et al. 1968, Rampton und Ramsay 1974). Von zwei Autoren wurde systematisch die Änderung der Zusammensetzung und des Volumens der Dialyseflüssigkeit nach Instillation in die Bauchhöhle untersucht (Schechter et al. 1933, Rampton und Ramsay 1974). Dabei konnte gezeigt werden, daß es zu einer Abnahme der Glucosekonzentration kommt und daß die Kationen Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium und die Anionen Chlorid und Bikarbonat in zunehmender Konzentration in der instillierten Lösung erscheinen. Der Elektrolytgehalt der Dialyseflüssigkeit ähnelt mit zunehmender Dialysedauer immer mehr dem der extrazellulären Flüssigkeit.

Die Osmolalität der Dialyseflüssigkeit steigt über die des Plasmas hinaus an, was zu einer Vergrößerung des instillierten Flüssigkeitsvolumens führt (Knochel 1969, Rampton und Ramsay 1974).

Für die vorliegende Untersuchung war es wichtig, die in die Peritonealhöhle diffundierte Natriummenge zu berechnen. Diese Berechnung ist prinzipiell aus der Änderung der Natriumkonzentration und dem Volumen der Dialyseflüssigkeit möglich. Dabei ergibt sich eine Schwierigkeit aus der Tatsache, daß das instillierte Flüssigkeitsvolumen im Verlaufe der Dialyse zunimmt. Der Berechnung der in die Bauchhöhle entzogenen Natriummenge wurde das nach Dialyseende zurückgewonnene Dialysatvolumen zugrundegelegt. Dieses lag bei der Peritonealdialyse mit der Lösung Typ V bei maximal 600 ml, was einer Zunahme um 20 % gegenüber dem Ausgangsvolumen entspricht, welche auch von Rampton und Ramsay (1974) gemessen wurde.

Das tatsächlich nach 60 bzw. 120 min Peritonealdialyse in der Bauchhöhle befindliche Flüssigkeitsvolumen dürfte wegen der kontinuierlichen Volumenzunahme bei einem Wert zwischen 500 und

600 ml liegen. Der dadurch bedingte Fehler bei der Berechnung der entzogenen Natriummenge liegt damit unter 20 %.

Vergleichbare Experimente anderer Autoren mit natriumhaltigen Dialyselösungen, wie den Lösungen Typ II, III und IV, liegen nicht vor. Bei der Berechnung der mit diesen Lösungen entzogenen Natriummengen wurde ein Dialysatvolumen von 500 ml angenommen, da die Abweichung der maximal zurückgewonnenen Dialysatvolumina vom Ausgangsvolumen bei nur ± 30 ml lag. Die Berechnung enthält somit einen volumenbedingten Fehler in der Größenordnung von 6 %.

In den Experimenten mit der Dialyselösung Typ II lag die Osmolalität der Lösung zunächst etwa 40 min lang unter der des Plasmas und stieg danach nur geringfügig darüber hinaus an (Abb. 2). Da außerdem in dieser Gruppe nie mehr als 94 % des Ausgangsvolumens aus der Bauchhöhle zurückgewonnen wurde, ist eine geringe Verminderung dieses Volumens aufgrund einer Wasserresorption möglich.

5.4 Auswirkungen des Natriumentzuges durch Peritonealdialyse auf Zusammensetzung und Volumen der extrazellulären Flüssigkeit

Die Peritonealdialyse mit der Lösung Typ V (Natriumentzug 48-58 mmol) führte zu einem signifikanten Abfall der Plasmaosmolalität, des Plasmanatriums und -chlorides und zu einem Anstieg der Plasmaproteinkonzentration und des Hämatokriten (Tab. 6).

Der vergleichsweise mäßige Natriumentzug durch die Peritonealdialyse Typ II (Natriumentzug 8-12 mmol) führte dagegen nur zu einer geringen aber gleichgerichteten Änderung der Plasmazusammensetzung, wobei nur die Abnahme der Plasmachloridkonzentration statistisch signifikant war und Hämatokritänderungen fehlten (Tab. 5).

Diese Befunde bestätigen die Mitteilungen anderer Autoren, die ebenfalls unmittelbar nach Peritonealdialyse eine verminderte Konzentration des Plasmanatriums und -chlorides und der Plasmaosmolalität und einen Anstieg des Hämatokriten bzw. der Plasmaproteinkonzentration nachwiesen (Elkinton et al. 1946, Knochel 1969, Rampton und

Ramsay 1974).

Unter der Annahme einer unveränderten Gesamtmenge des intravasalen Proteins weist der Anstieg der Plasmaproteinkonzentration auf eine Verminderung des Plasmavolumens hin.

Der Hämatokrit ist dagegen bei wachen, nicht splenektomierten Hunden lediglich ein schwacher Indikator für Änderungen des Plasmavolumens, da durch den Einfluß des sympathischen Nervensystems und zirkulierender Katecholamine Erythrozyten aus der Milz freigesetzt werden können (Dietz et al. 1979).

Durch Messungen des Inulin- bzw. 14 C - Mannitol - Verteilungsraumes ist belegt worden, daß der Natriumentzug durch Peritonealdialyse zu einer Abnahme des EZF-Volumens führt (Behrenbeck et al. 1968, Rampton und Ramsay 1974).

Die Verkleinerung des Extrazellulärspaces beruht auf einem Wassereintritt in den Intrazellulärraum infolge herabgesetzter extrazellulärer Osmolalität (Elkinton et al. 1946, Woodbury 1956, Behrenbeck et al. 1968).

Eine weitere Ursache für die Verminderung des EZF-Volumens stellt für die Versuche mit der Dialyselösung V ein Wassereintritt in die hypertone werdende Dialyseflüssigkeit dar (Knochel 1969).

Für die Experimente mit der Dialyselösung Typ V ist die Herkunft von 48 mmol Natrium, die innerhalb von 60 min in die Peritonealhöhle diffundierten, zu erklären.

Dieser Betrag wird allein durch die Verminderung der extrazellulären Natriumkonzentration (um 10 mmol/l) und des Plasmavolumens (um 16 %) nicht gedeckt; die Annahme, daß das gesamte EZF-Volumen um 16 % vermindert ist, ergibt dagegen einen zu hohen rechnerischen Betrag für die entzogene Natriummenge.

Es ist daher anzunehmen, daß das interstitielle Flüssigkeitsvolumen weniger vermindert ist als das Plasmavolumen.

Bei der Peritonealdialyse mit der Dialyselösung Typ II diffundierten etwa 8 mmol Natrium innerhalb von 60 min in die Peritonealhöhle. Gleichzeitig nahmen die Plasmanatriumkonzentration um 2 mmol/l und

das Plasmavolumen um etwa 3 % ab.

Auch die Herkunft dieser 8 mmol Natrium ist nur durch die Annahme zu erklären, daß das interstitielle Flüssigkeitsvolumen weniger vermindert wird als das Plasmavolumen.

5.5 Auswirkungen der eLAP $\nearrow$ auf Hämodynamik und renale Exkretionsparameter

Die eLAP $\nearrow$ führte sowohl bei salzarm wie salzreich ernährten Hunden zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Diese nahm bei den salzarm ernährten Hunden weniger zu als bei den Hunden, die eine salzreiche Diät erhielten.

Dieses unterschiedliche Verhalten ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß ein Salzangel die Fähigkeit der efferenten sympathischen Nervenendigungen, auf einen Stimulus hin Noradrenalin freizusetzen, vermindert (Rocchini et al. 1977).

Auch der mittlere arterielle Druck, der in der vorliegenden Untersuchung nur bei den salzreich ernährten Hunden gemessen wurde, nahm bei eLAP $\nearrow$ zu. Da die Vorhofdruckerhöhung das Herzzeitvolumen nicht änderte (Kaczmarczyk 1978), ist der Blutdruckanstieg auf eine Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes zurückzuführen. Andere Untersucher berichteten von einem Anstieg (Reinhardt et al. 1977), einer Abnahme (Arndt et al. 1963) oder keiner Änderung (Henry et al. 1956b) des arteriellen Druckes bei eLAP $\nearrow$. Auffallend ist, daß Druckanstiege nur in Experimenten an wachen Hunden beobachtet wurden.

Bei den salzreich ernährten Hunden (Gruppe I) war der linke Vorhofdruck nach Beendigung der eLAP $\nearrow$ gegenüber den Ausgangswerten vermindert (Tab. 7). Als Ursache dafür kommt neben dem Phänomen der "delayed compliance" (Guyton 1976) eine Verminderung des Plasmavolumens in Betracht. Darauf weist die um etwa 7 % erhöhte Plasmaproteinkonzentration 15 min vor Beendigung der eLAP $\nearrow$ hin (Tab. 11). Die Tatsache, daß der Hämatokrit (Tab. 11) während der

eLAP $\uparrow$ stärker zunahm als die Plasmaproteinkonzentration (+ 19 % gegenüber + 7 %), ist am ehesten durch Erythrozytenfreisetzung aus der Milz erklärbar.

Die eLAP $\uparrow$ führte zu einem Anstieg des Harnzeitvolumens (+ 207 %), der Kaliumexkretion (+ 83 %) und der Natriumausscheidung (+ 132 %).

Die Bedeutung der ADH-Hemmung für den Diureseanstieg wurde bereits besprochen und kann hier nicht Gegenstand der Diskussion sein. Ein Anstieg der Kaliumexkretion wurde auch von Gillespie et al. (1973) beobachtet. Allerdings fehlen häufig Angaben zum Verhalten der Kaliumausscheidung bei eLAP $\uparrow$ auch in solchen Mitteilungen, die das Auftreten der Atrialen Natriurese bestätigen (Lydtin und Hamilton 1964, Fater et al. 1980).

5.6 Mögliche Ursachen der Atrialen Natriurese

5.6.1 Glomeruläre Filtrationsrate

Die Glomeruläre Filtrationsrate stieg während der eLAP $\uparrow$ im Mittel um 0,4 ml/min/kg KG (7 %) an (Tab. 8).

Dieser Anstieg könnte bei den salzreich ernährten Hunden durch die gleichzeitige Zunahme des arteriellen Druckes bedingt sein (Kaloyanides et al. 1974).

Es ist denkbar, daß die Erhöhung des Natriumloads für einen Teil der Natriummehrausscheidung bei eLAP $\uparrow$ verantwortlich ist. Die Zunahme der Fraktionellen Natriumexkretion um etwa 100 % weist allerdings darauf hin, daß die Atriale Natriurese vorwiegend auf einer verminderten tubulären Natriumresorption beruht.

5.6.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Grundsätzlich kann eine Zunahme der Natriumausscheidung sowohl direkte Folge einer verminderten Angiotensin II - Bildung wie einer verminderten Aldosteronsekretion sein.

Angiotensin II

Während der eLAP $\nearrow$ war die Plasmapareninaktivität vermindert, was auch andere Untersuchungen bestätigen (Zehr et al. 1976, Reinhardt et al. 1980a).

Die Abnahme der Plasmapareninaktivität bei eLAP $\nearrow$ bleibt nach Durchtrennung der Halsvagusnerven (Zehr et al. 1976) und nach kardialer (Kaczmarczyk et al. 1981) oder renaler (Zehr et al. 1976) Denervation aus.

In der vorliegenden Untersuchung nahm der arterielle Druck während der eLAP $\nearrow$ zu. Daher ist auch eine Beteiligung renaler und extrarenaler Barorezeptoren an der Verminderung der Reninsekretion möglich (Reid et al. 1978).

Lohmeier et al. (1977) konnten durch die pharmakologische Blockierung der Angiotensin II - Wirkung eine Zunahme der renalen Natrium-, Kalium- und Wasserausscheidung hervorrufen.

Da auch in der hier vorliegenden Untersuchung die Abnahme der Plasmapareninaktivität von einem Anstieg der Natrium-, Kalium- und Wasserausscheidung begleitet war, liegt es nahe, dieses auf eine verminderte Angiotensin II - Bildung zurückzuführen.

Auch die Tatsache, daß die Atriale Natriurese durch Infusion einer niedrigen Dosis von Angiotensin II gehemmt werden kann (Reinhardt et al. 1980c), ist mit der Annahme vereinbar, daß eine Hemmung der Angiotensin II - Bildung an der Atrialen Natriurese beteiligt ist. Der Nachweis einer verminderten Plasma-Angiotensin II - Konzentration bei eLAP $\nearrow$ steht allerdings noch aus.

Aldosteron

Während der eLAP $\nearrow$ änderte sich die Plasmaaldosteronkonzentration nicht (Abb. 13).

Es ist daher unwahrscheinlich, daß der Anstieg der Natriumexkretion auf einer verminderten Aldosteronsekretion beruht. Für diese Annahme spricht ferner, daß die Atriale Natriurese auch bei adrenalektomierten Hunden auslösbar ist (Reinhardt et al. 1980a).

und durch Gabe einer hohen Mineralokortikoiddosis nicht abgeschwächt wird (Reinhardt et al. 1977).

5.6.3 Renale Sympathikusaktivität

Bei Dehnung der Einmündungsstellen der Lungenvenen in den Vorhof (Karim et al. 1971) und bei eLAP $\nearrow$ (Prosnitz und DiBona 1978) nimmt die renale Sympathikusaktivität ab.

Die damit einhergehende Zunahme der Natriumexkretion erfolgt auch ohne meßbare Veränderung von Nierendurchblutung, GFR oder intrarenaler Durchblutungsverteilung (Prosnitz und DiBona 1978).

Wegen der adrenergen Innervation der Nierentubuli (Barajas 1978) wurde daher vermutet, daß die Abnahme der Nierenervenaktivität direkt eine Verminderung der tubulären Natriumresorption bewirkt und somit die Natriumausscheidung erhöht (DiBona 1978).

Da die Atriale Natriurese am wachen Hund auch nach renaler Denervation quantitativ unvermindert auftritt (Simgen et al. 1979), ist eine Beteiligung der Nierenerven an der Erhöhung der Natriumexkretion für die vorliegende Untersuchung nicht anzunehmen.

5.6.4 Arterieller Druck

Während der eLAP $\nearrow$ nahm der arterielle Druck im Mittel um 2,8 kPa (22 mm Hg) zu (Abb. 7).

Die Erhöhung des arteriellen Druckes um etwa 30 mm Hg durch Carotisokklusion ging in den Untersuchungen von Marchand et al. (1977) mit einem Anstieg der Fraktionellen Natriumexkretion von 0,6 % auf 1,1 % einher, was gut mit den Werten der vorliegenden Untersuchung übereinstimmt (4.2.3.7). Aperia et al. (1971) konnten an der in situ isolierten Hundeniere ebenfalls eine Zunahme der Fraktionellen Natriumexkretion durch Erhöhung des renalen Perfusionsdruckes hervorrufen.

Es ist auch denkbar, daß ein arterieller Druckanstieg die Natriumausscheidung über die Stimulation der arteriellen Barorezeptoren

fördert. Einen Hinweis dafür liefern Experimente, in denen das Ganglion stellatum elektrisch stimuliert wurde, was zu einer Zunahme des arteriellen Druckes um 10 bis 30 mm Hg (Gilmore 1964, Prosnitz und DiBona 1978), einer Abnahme der renalen Sympathikusaktivität (Prosnitz und DiBona 1978) und einem Anstieg der Natriumexkretion (Gilmore 1964, Prosnitz und DiBona 1978) führte, obgleich der renale Perfusionsdruck konstant gehalten wurde (Prosnitz und DiBona 1978).

Ein arterieller Druckanstieg ist jedoch keine notwendige Bedingung für die Zunahme der Natriumausscheidung bei eLAP $\uparrow$, da die Atriale Natriurese auch bei einem unveränderten (Fater et al. 1980, Reinhardt et al. 1980d) oder verminderten (Gillespie et al. 1973) renalen Perfusionsdruck nachgewiesen wurde.

Allerdings kann auch für die Untersuchung von Reinhardt et al. (1980d) und die vorliegende Studie nicht ausgeschlossen werden, daß der arterielle Druckanstieg, perzipiert von extrarenalen Barorezeptoren, zur Verminderung der Plasmareninaktivität und damit möglicherweise zum Anstieg der Natriumexkretion bei eLAP $\uparrow$ beiträgt.

5.6.5 Natriuretisches Hormon

Trotz Mineralokortikoidgabe und Vermeidung einer Hämodilution konnte bei Vergrößerung des Blutvolumens ein Anstieg der Natriumausscheidung der denervierten und mit einem konstanten Druck perfundierten Niere beobachtet werden (De Wardener 1977). Dieser Befund wurde mit der extrarenalen Freisetzung eines natriuretischen Faktors erklärt (De Wardener 1977). Ob ein "Natriuretisches Hormon" an der Atriale Natriurese beteiligt ist, muß offenbleiben, da aus Tierexperimenten mit eLAP $\uparrow$ bisher kein Nachweis einer natriuretisch wirkenden Substanz vorliegt.

5.7 Wirkungen der eLAP 7 bei vermindertem Natriumbestand

5.7.1 Harnzeitvolumen

Bei den salzarm ernährten Hunden nahm die durch eLAP 7 hervorgerufene Diurese vom 1. zum 4. Tag hin ab (Abb. 3).

Die Vorhofdiurese war dagegen bei den salzreich ernährten Hunden nach akuter Verminderung des Natriumbestandes nicht abgeschwächt (Abb. 9, Gruppe II-IV). In den Gruppen II-IV nahm die Diurese sogar noch mehr zu als in Gruppe I.

Als Erklärung dafür kommt eine zusätzliche Hemmung der ADH-Sekretion aufgrund einer verminderten Plasmanatriumkonzentration in Betracht (Robertson et al. 1976).

Auch in den Peritonealdialyseexperimenten ohne eLAP 7 nahm die Diurese während des Entzuges von 8-12 mmol Natrium zu, obgleich das Plasmavolumen um etwa 3 % vermindert war. Offenbar überwiegt hier die Wirkung eines osmotischen Stimulus' (Abnahme der Plasmanatriumkonzentration um 2 mmol/l) auf das ADH-System die Wirkung eines konkurrierenden Volumenstimulus' (Verminderung des Plasmavolumens).

Die Verminderung des Natriumbestandes um 48-58 mmol führte zu einer deutlichen Abnahme der Wasserausscheidung (Abb. 6) und zur Aufhebung der Vorhofdiurese (Abb. 9).

Unter der Bedingung eines um etwa 16 % verminderten Plasmavolumens bewirkt ein osmotischer Stimulus (Abnahme der Plasmanatriumkonzentration um 10 mmol/l) keine Diuresesteigerung.

Nach Untersuchungen anderer Autoren (Claybaugh und Share 1973, Share 1976) führt eine Volumenverminderung dieser Größenordnung zu einem Anstieg der ADH-Sekretion. Die Annahme einer erhöhten Plasma-ADH-Konzentration als Ursache der hier beobachteten Anti-diurese bedeutet eine Dominanz des Volumenstimulus' über den konkurrierenden osmotischen Stimulus.

5.7.2 Kaliumexkretion

Weder bei den salzarm noch den salzreich ernährten Hunden war ein

Einfluß des verminderten Natriumbestandes auf die häufig durch eLAP[↑] hervorgerufene Zunahme der Kaliumexkretion nachweisbar, was mit der Annahme vereinbar ist, daß durch die Verminderung des Natriumbestandes mit den hier gewählten Methoden spezifisch natriumkonservierende Mechanismen in Gang gesetzt wurden.

5.7.3 Natriumexkretion

Bei salzarmer Ernährung kommt es offenbar zu einer zunehmenden Verminderung des Natriumbestandes (5.2).

Nach dreitägiger salzarmer Ernährung (1. Versuchstag) nahm die Natriumexkretion bei eLAP[↑] um etwa $3 \mu\text{mol/min/kg}$ zu (Abb. 3), wodurch für einen salzarm ernährten Hund am 1. Tag ein zusätzlicher Natriumverlust von etwa 4 mmol (Natriummehrausscheidung während DP und NP) entstand.

Bereits am 2. Tag war der Anstieg der Natriumexkretion bei eLAP[↑] deutlich abgeschwächt ($+ 0,9 \mu\text{mol/min/kg}$).

Nach insgesamt sechstägiger salzarmer Ernährung, verbunden mit dem Eingehen eines nicht genau quantifizierten Natriumdefizites, und einem zusätzlich experimentell bedingten Natriumverlust von insgesamt etwa 7 mmol war die Atriale Natriurese am 4. Tag praktisch nicht mehr auslösbar (Zunahme der Natriumexkretion bei eLAP[↑]: $+ 0,2 \mu\text{mol/min/kg}$).

Bei den salzreich ernährten Hunden mit unvermindertem Natriumbestand (Gruppe I, DP 1) nahm die Natriumexkretion bei eLAP[↑] um etwa $6,6 \mu\text{mol/min/kg}$ zu, was einer Natriummehrausscheidung von etwa 5 mmol entspricht (Natriummehrausscheidung während DP 1). Bereits bei der Wiederholung der eLAP[↑] (Gruppe I, DP 2) war der Anstieg der Natriumexkretion vermindert ($+ 3,5 \mu\text{mol/min/kg}$).

In der Gruppe II ging der Wiederholung der eLAP[↑] (DP 2) ein Natriumverlust von etwa 12 mmol voraus (4 mmol Natrium wurden während DP 1 zusätzlich ausgeschieden, 8 mmol Natrium während NP 1 durch Peritonealdialyse entzogen). Dieses hatte zur Folge, daß bei der 2. eLAP[↑] (DP 2), während der weitere 4 mmol Natrium durch Peritonealdialyse entzogen wurden, keine Zunahme der Natriumexkretion mehr erfolgte (Abb. 10).

Offenbar führt schon die akute Verminderung des Natriumbestandes um 12-16 mmol (1,1-1,4 mmol/kg KG) unter den Bedingungen der vorliegenden Untersuchung zur kompletten Aufhebung der Atrialen Natriurese.

Der Entzug noch größerer Natriummengen durch Peritonealdialyse (Gruppe III-V) war von einer weiteren Abnahme der Natriumexkretion und einer weiterhin aufgehobenen Atrialen Natriurese begleitet.

Die Abhängigkeit der Atrialen Natriurese vom Natriumbestand wurde inzwischen auch von Gupta et al. (1981) indirekt bestätigt; in der von dieser Arbeitsgruppe mitgeteilten Untersuchung an anästhesierten Hunden war die Atriale Natriurese bei salzreich ernährten Hunden ("high blood volume") auslösbar, bei längerfristig salzarm ernährten Hunden ("low blood volume") aber nicht.

5.8 Mögliche Ursachen für die Hemmung der Atrialen Natriurese bei vermindertem Natriumbestand

5.8.1 Glomeruläre Filtrationsrate

Bezogen auf die Ausgangswerte (VP) war die GFR während der 2. eLAP $\nearrow$ um so niedriger, je mehr Natrium zuvor durch Peritonealdialyse entzogen worden war (Abb. 8).

Da für die Plasmaproteinkonzentration eine umgekehrte Abstufung besteht (Tab. 11), könnte eine Ursache der GFR-Verminderung in einem erhöhten glomerulär-kapillären onkotischen Druck liegen; dafür sprechen auch Befunde von O'Connor und Summerill (1979), die aufgrund empirischer Daten und der Berechnung des effektiven glomerulären Filtrationsdruckes zu der Annahme gelangten, daß ein Anstieg der Plasmaproteinkonzentration um 1 g/l eine Abnahme der GFR um 2 % bedinge. Dieser quantitative Zusammenhang der beiden Größen gilt grob auch für die hier vorliegenden Ergebnisse: Die Verminderung des Natriumbestandes um 8-12 mmol war von einem Anstieg der Plasmaproteinkonzentration um etwa 2 g/l und einer mittleren GFR-Abnahme um 5 % begleitet (Abb. 5, Tab. 5); Der Entzug von 48-58 mmol Natrium ging mit einem Anstieg der Plasmaproteinkonzentration um 12 g/l und einer Verminderung der GFR um 22 % einher (Tab. 6, Abb. 5, NP).

Die mittleren GFR-Werte waren in der Gruppe II während der 1. und 2. eLAP $\nearrow$ gleich, während eine Zunahme der Natriumexkretion nur bei der 1. eLAP $\nearrow$ erfolgte.

Dieses und die Tatsache, daß auch die mittlere Fraktionelle Natriumexkretion in den Gruppen II-V nicht zunahm, weisen darauf hin, daß die Hemmung der Atrialen Natriurese vorwiegend auf tubulärer Ebene erfolgt und daß der Verminderung des Natriumloads nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt.

5.8.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Angiotensin II

Die Infusion einer niedrigen Angiotensin II - Dosis in die Nierenarterie anästhesierter Hunde führt zu einer Abnahme der Natriumausscheidung (Fagard et al. 1976, Johnson und Malvin 1977).

Es ist daher zu untersuchen, ob eine verstärkte Angiotensin II - Bildung an der Aufhebung der Atrialen Natriurese beteiligt sein könnte.

Die Verminderung des Natriumbestandes durch die Wirkung der 1. eLAP $\nearrow$ bzw. die Peritonealdialyse führte in allen Gruppen zu einem Anstieg der Plasmareninaktivität (Abb. 13, NP 1).

Zwar nahm die Plasmareninaktivität während der 2. eLAP $\nearrow$ in allen Gruppen wieder ab, doch lagen die in den Gruppen II-V (Natriumentzug durch Peritonealdialyse) erreichten Werte über dem der Gruppe I (Abb. 13). Eine Erklärung für die höheren Werte in diesen Gruppen könnte in einer verminderten Entladungsfrequenz von Rezeptoren des rechten Vorhofes liegen, da die Plasmareninaktivität auch vom rechten Vorhofdruck beeinflußt wird (Brennan et al. 1971, Annat et al. 1976), der mit zunehmender Verminderung des Plasmavolumens abnehmen dürfte.

Somit spricht für eine Beteiligung von Angiotensin II an der Aufhebung der Atrialen Natriurese, daß die Plasmareninaktivität in den Gruppen II-V größer war als in Gruppe I und daß die Atriale Natriurese durch Angiotensin II-Infusion aufgehoben werden kann (Reinhardt 1980c).

Aldosteron

Eine deutliche Zunahme der Plasmaaldosteronkonzentration war nur in den Gruppen IV und V zu verzeichnen (Abb. 13) und könnte daher in diesen Gruppen an der Hemmung der Atrialen Natriurese beteiligt sein. Gegen diese Möglichkeit spricht, daß die Gabe einer hohen

Mineralokortikoiddosis bei salzarm ernährten Hunden die Atriale Natriurese nicht aufheben konnte (Reinhardt 1977).

5.8.3 Renale Sympathikusaktivität

Aus dem Verlauf der Plasmaproteinkonzentration und des Hämatokriten ist zu schließen, daß das Plasmavolumen während der 2. eLAP⁷ in den Gruppen II-V mehr vermindert war als in Gruppe I.

Auch Dehnungsrezeptoren des rechten Vorhofes antworten bei Änderung des Dehnungs- oder Füllungszustandes mit einer veränderten Entladungsfrequenz (Linden 1973, Kostreva et al. 1975); ihr Einfluß auf die renale Wasser- und Natriumexkretion ist bekannt (Kappagoda et al. 1973).

Eine Verminderung des intravasalen Volumens, die quantitativ der in den Gruppen II-V vergleichbar ist, führte in anderen Untersuchungen (Gupta et al. 1966, Kumada und Sagawa 1970) zu einer Abnahme der Entladungsfrequenz der aortalen Barorezeptoren, obgleich keine oder nur eine mäßige Änderung des arteriellen Mitteldruckes meßbar war. Von Kezdi und Geller (1968) konnte nachgewiesen werden, daß auch eine Verminderung der Aktivität arterieller Barorezeptoren die renale Sympathikusaktivität erhöht.

Die Wirkung einer erhöhten Nierennervenaktivität auf die Natriumexkretion wurde unter anderem aus Experimenten abgeleitet, in denen die Nierennerven direkt mit unterschiedlicher Reizfrequenz stimuliert wurden. Dabei führte die Nervenstimulation mit einer niedrigen Reizfrequenz zur Abnahme der Natriumexkretion (La Grange et al. 1973, Slick et al. 1975) und Zunahme der Reninsekretion (La Grange et al. 1973), während die Stimulation mit höherer Reizfrequenz außerdem eine Abnahme der Nierendurchblutung und GFR und eine intrarenale Umverteilung der Durchblutung (Slick et al. 1975) bewirkte. Die Verminderung der Natriumexkretion bei Stimulation mit niedriger Reizfrequenz könnte in der adrenergen Innervation der Tubuli eine Erklärung finden, da in - vitro - Experimente

zeigen, daß Noradrenalin die Natrium- und Wasserresorption im proximalen Tubulus erhöht (Barajas 1978, Bello-Reuss 1980).

Wenn auch hier nicht nachgewiesen, so ist doch denkbar, daß die Füllung des rechten Vorhofes bzw. die Entladungsfrequenz arterieller Barorezeptoren in den Gruppen II-V gegenüber der Gruppe I vermindert war. Eine dadurch bedingte höhere renale Sympathikusaktivität in diesen Gruppen könnte an der Hemmung der Atrialen Natriurese beteiligt sein.

5.8.4 Arterieller Druck

Da eine Herabsetzung des renalen Perfusionsdruckes zur Verminderung der Natriumexkretion führt (Reinhardt et al. 1980d) ist zu untersuchen, ob die Aufhebung der Atrialen Natriurese mit einer Abnahme des arteriellen Mitteldruckes einhergeht.

Während der 2. eLAP $\nearrow$ (DP 2) war der mittlere arterielle Druck in allen Gruppen niedriger als während der 1. eLAP $\nearrow$ (DP 1) (Abb. 7). Trotz stark variierender Natriumexkretion waren während der 2. eLAP $\nearrow$ jedoch keine signifikanten Unterschiede des arteriellen Druckes zwischen den einzelnen Gruppen zu verzeichnen; es besteht auch kein Zusammenhang zwischen der Änderung der Natriumexkretion und der des arteriellen Druckes (Abb. 14).

Somit ist ein verminderter renaler Perfusionsdruck als Ursache der in den Gruppen II-V gehemmten Atrialen Natriurese nicht nachweisbar.

Auf die Möglichkeit einer Zunahme der renalen Sympathikusaktivität infolge herabgesetzter Entladungsfrequenz der arteriellen Barorezeptoren (Kezdi und Geller 1968) wurde bereits hingewiesen.

5.8.5 Plasmaproteinkonzentration

Prinzipiell kann eine erhöhte Plasmaproteinkonzentration die Natriumausscheidung sowohl über die Verminderung des Natriumloads (Ott et al. 1976, O'Connor und Summerill 1979) als auch durch Erhöhung des Peritubulären Onkotischen Druckes (Windhager und Giebisch 1976) herabsetzen. Im Rattenexperiment wurde nachgewiesen, daß eine Zunahme dieses Druckes bzw. des "Nettokapillardruckes" (POD - hydrostatischer Kapillardruck) von einer gleichgerichteten Änderung der Natrium- und Wasserresorption im proximalen Tubulus begleitet ist (Falchuk et al. 1971).

Die Verminderung des Natriumbestandes um etwa 48-58 mmol führte in der vorliegenden Untersuchung zu einem Anstieg des POD um etwa 1 kPa (etwa 7 mm Hg) (Tab. 6).

Schon die Erhöhung des Peritubulären Onkotischen Druckes um 0,8 kPa verminderte die Natriumexkretion bei wachen Hunden (Vereerstraeten und De Myttenaere 1968 um etwa 30 % und die Fraktionelle Natriumexkretion der isolierten Hundeniere (Nizet 1968) um etwa 60 %.

Für die Experimente mit eLAP $\nearrow$ wurde der Peritubuläre Onkotische Druck nicht errechnet, da die Nierendurchblutung nicht gemessen wurde. Unter der Annahme einer unveränderten oder nicht nennenswert veränderten Filtrationsfraktion sprechen jedoch mehrere Tatsachen für die Beteiligung eines erhöhten Peritubulären Onkotischen Druckes an der Aufhebung der Atrialen Natriurese in den Gruppen II-V:

Bezogen auf die Vorperiodenwerte war der Anstieg der Plasmaproteinkonzentration in den Gruppen II-V stärker als in Gruppe I (Tab.11). In den Gruppen II-V lag die Plasmaproteinkonzentration während der 2. eLAP $\nearrow$ (DP 2) über den Werten der 1. Distensionsperiode (DP 1).

Der Anstieg der Plasmaproteinkonzentration (Differenz der Werte von DP 2 und NP 1) war in den Gruppen II-V steiler als in Gruppe I.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Wirkung einer Verminderung des Natriumbestandes auf die durch experimentelle Erhöhung des linken Vorhofdruckes (eLAP $\nearrow$) ausgelöste Zunahme der Natriumexkretion (Atriale Natriurese) untersucht.

Die Befunde wurden in 76 Experimenten an 18 weiblichen Beagle-Hunden erhoben. Die Hunde waren chronisch instrumentiert (Katheter im linken Vorhof, Nylonschlinge um das Mitralostium) und einem kontrollierten Ernährungsregime unterworfen (salzarme Diät: 0,5 mmol Na/kg KG/Tag, salzreiche Diät: 14,5 mmol Na/kg KG/Tag).

Die experimentelle Erhöhung des linken Vorhofdruckes (eLAP $\nearrow$) erfolgte durch Anziehen der um das Mitralostium gelegten Nylonschlinge (Technik der reversiblen Mitralstenose).

In einem experimentellen Ansatz wurde der linke Vorhofdruck bei kurzfristig salzarm ernährten Hunden täglich einmal an vier aufeinanderfolgenden Tagen erhöht (chronische Verminderung des Natriumbestandes durch die Kombination von salzarmer Ernährung und eLAP $\nearrow$ -induziertem Natriumverlust). Dabei zeigte sich, daß die natriuretische Wirkung der eLAP $\nearrow$ parallel zur Verminderung des Natriumbestandes abnimmt; nach sechstägiger salzarmer Ernährung und einem eLAP $\nearrow$ -induzierten Natriumverlust von etwa 7 mmol war die Atriale Natriurese praktisch nicht mehr auslösbar.

In einem weiteren experimentellen Ansatz wurde die eLAP $\nearrow$ an salzreich ernährten Hunden unmittelbar vor und nach einem Natriumentzug durch Peritonealdialyse vorgenommen (akute Verminderung des Natriumbestandes). Während die Atriale Natriurese vor der Peritonealdialyse (unverminderter Natriumbestand) regelmäßig nachweisbar war, wurde die eLAP $\nearrow$ bereits nach einem Entzug von etwa 12-16 mmol Natrium nicht mehr von einem Anstieg der Natriumausscheidung beantwortet: Der an sich für die Förderung der Natriumelimination wirksame Stimulus "eLAP $\nearrow$ " wird somit nach einer akuten Verminderung des

Natriumbestandes um 1,1-1,4 mmol/kg KG unwirksam.

Es werden bekannte physikalische, humorale und nervale Mechanismen zur Regulation des Natriumhaushaltes hinsichtlich der Möglichkeit ihrer Beteiligung an der Auslösung der Atrialen Natriurese bzw. ihrer Aufhebung bei vermindertem Natriumbestand untersucht.

Am Zustandekommen der Atrialen Natriurese ist möglicherweise eine verminderte Angiotensin II-Bildung beteiligt, einer Zunahme des Natriumloads kommt offenbar nur eine untergeordnete Bedeutung zu.

Ursächliche Mechanismen für die Aufhebung der Atrialen Natriurese bei geringfügig vermindertem Natriumbestand könnten eine erhöhte Angiotensin II-Bildung, eine erhöhte renale Sympathikusaktivität und ein erhöhter peritubulärer onkotischer Druck sein.

7. TABELLEN

Tabelle 1 Zusammensetzung der Dialyselösungen (Typ I-V);
das Mischen von 5 % Glucoselösung mit Elektrolytlösung (Sterofundin,
B. Braun, Melsungen) unter Zusatz von Kaliumchlorid ergab die ange-
gebenen Natriumkonzentrationen (DFNa), gemessen in 19 Dialyselö-
sungen; $\bar{X} \pm SD$

Dialyselösung	5 % Glucoselsg.	Sterofundin-Lsg.	KCl	DFNa
Typ	ml	ml	mmol	mmol/l
I	-	500	-	142 $\pm$ 2
II	100	400	0,4	117 $\pm$ 3
III	200	300	0,8	86 $\pm$ 3
IV	300	200	1,2	56 $\pm$ 2
V	500	-	2,0	0

Tabelle 2 Durch Peritonealdialyse entzogene Natriummenge
(PDNa) bei Verwendung verschiedener Dialyselösungen

Dialyselösung	Entzogene Natriummenge (mmol)		
Typ	0-60 min	60-120 min	0-120 min
II	8	4	12
III	12	6	18
IV	19	5	24
V	48	10	58

Tabelle 3 Meßhäufigkeit der untersuchten Parameter in den Experimenten mit eLAP ∇ bzw. eLAP ∇ und Peritonealdialyse

Gruppe	I	II	III	IV	V	Ergebnisse dargestellt
Parameter						in
n 1	8	5	4	4	7	
n 2	11	9	6	6	8	
PNa	9	9	6	6	6	Tab. 9
PK	7	7	4	5	3	Tab. 10
PCl	9	9	6	6	6	Tab. 10
Posm	9	9	6	6	6	Tab. 9
PA	1	1	1	1	1	Abb. 13
PRA	1	1	1	1	1	Abb. 13
Hkt	11	9	6	6	8	Tab. 11
PProt	5	6	4	4	3	Tab. 11
$\dot{V}$	11	9	6	6	8	Abb. 9
UNa $\dot{V}$	11	9	6	6	8	Abb. 10
UK $\dot{V}$	11	9	6	6	8	Tab. 8
FENa	7	9	6	6	4	Abb. 11
LAP	11	9	6	6	8	Tab. 7
HF	11	9	6	6	8	Tab. 7
$\bar{P}_a$	7	7	4	5	6	Abb. 7
GFR	8	6	6	6	6	Tab. 8

Tabelle 4 Linker Vorhofdruck (LAP), Herzfrequenz (HF) und Kaliumexkretion (UKV) salzarm ernährter Hunde vor (VP), während (DP) und nach (NP) experimenteller Vorhofdruckerhöhung an vier aufeinanderfolgenden Tagen; 6 Hunde, 21 Experimente; $\bar{X} \pm \text{SD}$; verglichen wurden die Werte von DP und NP mit denen von VP; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

LAP (kPa)

Tag	n1	n2	n3	VP	DP	NP
1	6	6	36	0,3 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,4*	0,1 $\pm$ 0,2
2	6	6	36	0,3 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,3*	0,2 $\pm$ 0,2
3	6	6	36	0,3 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,4*	0,2 $\pm$ 0,2
4	3	3	18	0,3 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,7	0,2 $\pm$ 0,3
1-4	6	21	126	0,3 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,4**	0,2 $\pm$ 0,3

HF (1/min)

Tag	n1	n2	n3	VP	DP	NP
1	6	6	36	104 $\pm$ 21	165 $\pm$ 26*	114 $\pm$ 20
2	6	6	36	108 $\pm$ 22	163 $\pm$ 27*	116 $\pm$ 16
3	6	6	36	103 $\pm$ 16	158 $\pm$ 25*	114 $\pm$ 17
4	3	3	18	125 $\pm$ 15	175 $\pm$ 15	138 $\pm$ 16
1-4	6	21	126	108 $\pm$ 21	164 $\pm$ 25**	118 $\pm$ 19*

UKV ($\mu\text{mol/min/kg}$)

Tag	n1	n2	n3	VP	DP	NP
1	6	6	18	1,4 $\pm$ 1,1	2,8 $\pm$ 2,0*	1,5 $\pm$ 1,0
2	6	6	18	1,5 $\pm$ 1,5	1,6 $\pm$ 1,1	0,9 $\pm$ 0,6
3	6	6	18	1,7 $\pm$ 1,7	2,0 $\pm$ 1,4	1,7 $\pm$ 1,2
4	3	3	9	1,9 $\pm$ 1,0	2,9 $\pm$ 2,0	1,3 $\pm$ 0,5
1-4	6	21	63	1,6 $\pm$ 1,4	2,2 $\pm$ 1,7*	1,4 $\pm$ 1,0

Tabelle 5 Plasmaelektrolytkonzentrationen (PNa, PK, PCl), Plasmaosmolalität (Posm), Plasmaproteinkonzentration (PProt), Hämatokrit (Hkt), Plasmaaldosteronkonzentration (PA), Plasmapreninaktivität (PRA), Peritubulärer Onkotischer Druck (POD) und Kaliumexkretion (UKV) vor (VP), während (PDP 1, PDP 2) und nach (NP) akuter Verminderung des Natriumbestandes durch Peritonealdialyse (Typ II) um 8-12 mmol; $\bar{X} \pm SD$; verglichen wurden die Werte von PDP 1, PDP 2 und NP mit denen von VP;
 * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Parameter	n1	n2	n3	VP	PDP 1	PDP 2	NP
PNa							
mmol/l	5	9	9	147 $\pm$ 6	145 $\pm$ 6	147 $\pm$ 4	146 $\pm$ 5
PK							
mmol/l	5	9	9	3,7 $\pm$ 0,5	3,8 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,5
PCl							
mmol/l	5	9	9	109 $\pm$ 3	107 $\pm$ 3*	107 $\pm$ 3	108 $\pm$ 3
Posm							
mmol/kg H ₂ O	5	9	9	298 $\pm$ 3	297 $\pm$ 3	297 $\pm$ 3	297 $\pm$ 3
PProt							
g/l	3	6	6	69,8 $\pm$ 9,4	71,8 $\pm$ 9,0	71,7 $\pm$ 8,5	71,5 $\pm$ 8,9
Hkt							
Vol %	5	8	8	41 $\pm$ 11	41 $\pm$ 11	41 $\pm$ 11	41 $\pm$ 11
PA							
pg/ml	2	4	4	33 $\pm$ 14	22 $\pm$ 8	21 $\pm$ 9	25 $\pm$ 21
PRA							
ng AI/ml/h	2	6	6	0,37 $\pm$ 0,40	0,34 $\pm$ 0,28	0,31 $\pm$ 0,29	0,56 $\pm$ 0,46
POD							
kPa	2	2	2	6,0 $\pm$ 1,6	5,9 $\pm$ 1,4	6,0 $\pm$ 1,6	5,7 $\pm$ 1,4
UKV							
μ mol/min/kg	5	9	27	1,0 $\pm$ 1,0	0,8 $\pm$ 1,0	0,8 $\pm$ 0,9*	0,6 $\pm$ 0,6*

Tabelle 6 Plasmaelektrolytkonzentrationen (PNa, PK, PCl),
Plasmaosmolalität (Posm), Plasmaproteinkonzentration (PProt), Hämatokrit
(Hkt), Plasmaaldosteronkonzentration (PA), Plasmareninaktivität (PRA),
Peritubulärer Onkotischer Druck (POD) und Kaliumexkretion (UKV) vor (VP),
während (PDP 1, PDP 2) und nach (NP) akuter Verminderung des Natrium-
bestandes durch Peritonealdialyse (Typ V) um 48-58 mmol; $\bar{X} \pm SD$;
verglichen wurden die Werte von PDP 1, PDP 2 und NP mit denen von VP;

*p < 0,05

Parameter	n1	n2	n3	VP	PDP 1	PDP 2	NP
PNa							
mmol/l	3	6	6	143 $\pm$ 8	133 $\pm$ 7*	133 $\pm$ 7*	132 $\pm$ 7*
PK							
mmol/l	3	4	4	4,0 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,3
PCl							
mmol/l	3	6	6	109 $\pm$ 2	102 $\pm$ 2*	102 $\pm$ 2*	101 $\pm$ 2*
Posm							
mmol/kg H ₂ O	3	6	6	300 $\pm$ 4	290 $\pm$ 3*	287 $\pm$ 5*	285 $\pm$ 5*
PProt							
g/l	3	6	6	59,6 $\pm$ 5,8	71,0 $\pm$ 6,5*	72,4 $\pm$ 4,6*	71,4 $\pm$ 6,9*
Hkt							
Vol %	3	6	6	39 $\pm$ 4	45 $\pm$ 4*	47 $\pm$ 4*	46 $\pm$ 4*
PA							
pg/ml	1	1	1	19	231	402	484
PRA							
ng AI/ml/h	1	1	1	0,39	1,04	1,16	1,16
POD							
kPa	2	4	4	4,6 $\pm$ 0,4	5,1 $\pm$ 0,4	5,6 $\pm$ 0,6	5,8 $\pm$ 0,6
UKV							
μ mol/min/kg	3	6	18	0,4 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0,2*	0,1 $\pm$ 0*	0,1 $\pm$ 0,1*

Tabelle 7 Linker Vorhofdruck (LAP) und Herzfrequenz (HF) salzreich ernährter Hunde vor (VP, NP 1), während (DP 1, DP 2) und nach (NP 1, NP 2) experimenteller Vorhofdruckerhöhung; in den Gruppen II - V wurde der Natriumbestand während NP 1 und DP 2 durch Peritonealdialyse (Typ II - V) graduiert vermindert; $\bar{X} \pm \text{SD}$; verglichen wurden die Werte von DP 1 und NP 1 mit denen von VP und die Werte von DP 2 und NP 2 mit denen von NP 1; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

LAP (kPa)

Gruppe	n1	n2	n3	VP	DP 1	NP 1	DP 2	NP 2
I	8	11	66	0,2 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3**	-0,1 $\pm$ 0,2**	1,2 $\pm$ 0,3**	-0,1 $\pm$ 0,3
II	5	9	54	0,1 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,3**	-0,1 $\pm$ 0,2*	1,3 $\pm$ 0,4**	-0,1 $\pm$ 0,2
III	4	6	36	0 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,3*	-0,2 $\pm$ 0,2*	1,3 $\pm$ 0,3*	-0,2 $\pm$ 0,1
IV	4	6	36	0,2 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,3*	-0,2 $\pm$ 0,2*	1,3 $\pm$ 0,2*	-0,2 $\pm$ 0,2
V	7	8	48	0,1 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,3**	-0,3 $\pm$ 0,2**	1,2 $\pm$ 0,3**	-0,2 $\pm$ 0,2

HF (1/min)

Gruppe	n1	n2	n3	VP	DP 1	NP 1	DP 2	NP 2
I	8	11	66	88 $\pm$ 15	177 $\pm$ 27**	104 $\pm$ 19**	166 $\pm$ 29**	102 $\pm$ 19
II	5	9	54	89 $\pm$ 12	184 $\pm$ 21**	109 $\pm$ 21**	176 $\pm$ 20**	106 $\pm$ 16
III	4	6	36	102 $\pm$ 23	183 $\pm$ 24*	122 $\pm$ 27*	178 $\pm$ 24*	125 $\pm$ 26
IV	4	6	36	88 $\pm$ 11	187 $\pm$ 23*	115 $\pm$ 18*	185 $\pm$ 23*	108 $\pm$ 20
V	7	8	48	97 $\pm$ 23	189 $\pm$ 29**	120 $\pm$ 20*	191 $\pm$ 21**	108 $\pm$ 22

Tabelle 8 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Kaliumexkretion (UKV) salzreich ernährter Hunde vor (VP, NP 1), während (DP 1, DP 2) und nach (NP 1, NP 2) experimenteller Vorhofdruckerhöhung; in den Gruppen II - V wurde der Natriumbestand während NP 1 und DP 2 durch Peritonealdialyse (Typ II - V) graduieret vermindert; $\bar{X} \pm \text{SD}$; verglichen wurden die Werte von DP 1 und NP 1 mit denen von VP und die Werte von DP 2 und NP 2 mit denen von NP 1; *p < 0,05, **p < 0,01

GFR (ml/min/kg KG)

Gruppe	n1	n2	n3	VP	DP 1	NP 1	DP 2	NP 2
I	6	8	24	5,1±0,9	5,4±0,9*	5,3±0,9	5,6±1,0*	5,2±0,9
II	4	6	18	5,5±0,6	5,9±0,6*	5,8±0,9	5,9±0,7	5,4±0,8*
III	4	6	18	5,6±1,2	6,0±1,1	5,9±1,2	5,7±1,2	5,3±1,2
IV	4	6	18	5,9±0,8	6,4±0,7	5,9±0,8	6,0±0,7	5,2±0,8*
V	5	6	18	4,9±0,7	5,4±0,6*	4,0±1,7	4,4±0,9	3,7±1,9

UKV (μmol/min/kg)

Gruppe	n1	n2	n3	VP	DP 1	NP 1	DP 2	NP 2
I	8	11	33	0,6±0,5	0,9±0,7 **	0,7±0,7	0,8±0,6	0,6±0,6
II	5	9	27	0,6±0,4	1,0±0,7 **	0,7±0,4	1,3±1,0 **	1,0±0,6 *
III	4	6	18	0,6±0,7	1,1±1,1	0,7±0,6	1,1±1,2	0,9±1,0
IV	4	6	18	0,6±0,4	1,7±1,1 *	0,8±0,5	1,1±0,4	1,2±0,6
V	7	8	24	0,6±0,4	0,7±0,6	0,4±0,3	0,6±0,6	0,4±0,4

Tabelle 9 Plasmaosmolalität (Posm) und Plasmanatriumkonzentration (PNa) salzreich ernährter Hunde vor (VP, NP 1), während (DP 1, DP 2) und nach (NP 1, NP 2) experimenteller Vorhofdruckerhöhung; in den Gruppen II - V wurde der Natriumbestand während NP 1 und DP 2 durch Peritonealdialyse (Typ II - V) vermindert; $\bar{X} \pm \text{SD}$; verglichen wurden die Werte von DP 1, NP 1, DP 2 und NP 2 mit denen von VP; *p < 0,05

Posm (mosm/kg H₂O)

Gruppe	n1	n2	n3	VP	DP 1	NP 1	DP 2	NP 2
I	6	9	9	298 $\pm$ 3	300 $\pm$ 4 *	297 $\pm$ 5	300 $\pm$ 5 *	300 $\pm$ 2 *
II	5	9	9	298 $\pm$ 4	301 $\pm$ 3 *	299 $\pm$ 3	300 $\pm$ 3	299 $\pm$ 2
III	4	6	6	299 $\pm$ 3	301 $\pm$ 3 *	299 $\pm$ 3	300 $\pm$ 3	299 $\pm$ 2
IV	4	6	6	295 $\pm$ 3	297 $\pm$ 3	293 $\pm$ 5 *	295 $\pm$ 4	292 $\pm$ 3 *
V	5	6	6	300 $\pm$ 3	301 $\pm$ 2	294 $\pm$ 7 *	289 $\pm$ 4 *	289 $\pm$ 3 *

PNa (mmol/l)

Gruppe	n1	n2	n3	VP	DP 1	NP 1	DP 2	NP 2
I	6	9	9	146 $\pm$ 4	147 $\pm$ 4	148 $\pm$ 5	149 $\pm$ 6 *	148 $\pm$ 8
II	5	9	9	149 $\pm$ 3	148 $\pm$ 4	146 $\pm$ 3 *	148 $\pm$ 3	147 $\pm$ 3
III	4	6	6	149 $\pm$ 2	148 $\pm$ 2	144 $\pm$ 4 *	148 $\pm$ 4	147 $\pm$ 4
IV	4	6	6	149 $\pm$ 5	150 $\pm$ 5	145 $\pm$ 5 *	146 $\pm$ 4	144 $\pm$ 4 *
V	5	6	6	149 $\pm$ 2	148 $\pm$ 2	140 $\pm$ 5 *	140 $\pm$ 5 *	138 $\pm$ 4 *

Tabelle 10 Plasmakaliumkonzentration (PK) und Plasmachloridkonzentration (PCl) salzreich ernährter Hunde vor (VP, NP 1), während (DP 1, DP 2) und nach (NP 1, NP 2) experimenteller Vorhofdruckerhöhung; in den Gruppen II - V wurde der Natriumbestand während NP 1 und DP 2 durch Peritonealdialyse (Typ II - V) vermindert; $\bar{X} \pm \text{SD}$; verglichen wurden die Werte von DP 1, NP 1, DP 2 und NP 2 mit denen von VP;

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

PK (mmol/l)

Gruppe	n1	n2	n3	VP	DP 1	NP 1	DP 2	NP 2
I	4	7	7	3,6 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,2
II	3	7	7	3,5 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,2
III	2	4	4	3,6 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,3
IV	3	5	5	3,6 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,4
V	2	3	3	3,6 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,5

PCl (mmol/l)

Gruppe	n1	n2	n3	VP	DP 1	NP 1	DP 2	NP 2
I	6	9	9	106 $\pm$ 2	107 $\pm$ 3	107 $\pm$ 3	107 $\pm$ 2	105 $\pm$ 2
II	5	9	9	107 $\pm$ 2	106 $\pm$ 1	105 $\pm$ 1 **	106 $\pm$ 3	106 $\pm$ 3
III	4	6	6	107 $\pm$ 3	107 $\pm$ 3	104 $\pm$ 1 *	105 $\pm$ 3	106 $\pm$ 4
IV	4	6	6	107 $\pm$ 2	107 $\pm$ 2	104 $\pm$ 3 *	104 $\pm$ 2	103 $\pm$ 1 *
V	4	6	6	107 $\pm$ 2	106 $\pm$ 2	99 $\pm$ 3 *	98 $\pm$ 2 *	98 $\pm$ 2 *

Tabelle 11 Relative Plasmaproteinkonzentration (PProt) und relativer Hämatokrit (Hkt) salzreich ernährter Hunde vor (VP, NP 1), während (DP 1, DP 2) und nach (NP 1, NP 2) experimenteller Vorhofdruckerhöhung; in den Gruppen II - V wurde der Natriumbestand während NP 1 und DP 2 durch Peritonealdialyse (Typ II - V) vermindert; VP-Werte = 100 %; $\bar{X} \pm \text{SD}$; verglichen wurden die Werte von DP 1, NP 1, DP 2 und NP 2 mit denen von VP; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

PProt (%)

Gruppe	n1	n2	n3	VP	DP 1	NP 1	DP 2	NP 2
I	3	5	5	100	106 $\pm$ 2	102 $\pm$ 2	105 $\pm$ 2	103 $\pm$ 2
II	2	6	6	100	108 $\pm$ 3*	106 $\pm$ 3*	112 $\pm$ 3*	107 $\pm$ 3*
III	2	4	4	100	107 $\pm$ 3	106 $\pm$ 2	114 $\pm$ 2	109 $\pm$ 2
IV	2	4	4	100	107 $\pm$ 2	109 $\pm$ 2	118 $\pm$ 6	113 $\pm$ 5
V	2	3	3	100	106 $\pm$ 3	115 $\pm$ 4	121 $\pm$ 4	116 $\pm$ 3

Hkt (%)

Gruppe	n1	n2	n3	VP	DP 1	NP 1	DP 2	NP 2
I	8	11	11	100	119 $\pm$ 10**	105 $\pm$ 6*	114 $\pm$ 11**	104 $\pm$ 4*
II	5	9	9	100	119 $\pm$ 7**	107 $\pm$ 6**	120 $\pm$ 12**	105 $\pm$ 4**
III	4	6	6	100	117 $\pm$ 3*	108 $\pm$ 7*	126 $\pm$ 10*	108 $\pm$ 5*
IV	4	6	6	100	117 $\pm$ 7*	114 $\pm$ 7*	135 $\pm$ 12*	114 $\pm$ 6*
V	7	8	8	100	120 $\pm$ 9**	120 $\pm$ 7**	136 $\pm$ 12**	117 $\pm$ 8**

8. LITERATURVERZEICHNIS

Annat G, Grandjean B, Vincent M, Jarsaillon E, Sassard J (1976) Effects of right atrial stretch on plasma renin activity. Arch Int de Physiol et de Bioch 84: 311-315

Aperia AC, Broberger CGO, Söderlund, S (1971) Relationship between renal artery perfusion pressure and tubular sodium reabsorption. Am J Physiol 220: 1205-1212

Applegate CW, Gutman RA (1976) Renal intracortical blood flow distribution, function and sodium excretion in response to saline loading of anesthetized and unanesthetized dogs. Pflügers Arch 366: 125-130

Arndt JO, Reineck H, Gauer OH (1963) Ausscheidungsfunktion und Hämodynamik der Nieren bei Dehnung des linken Vorhofes am narkotisierten Hund. Pflügers Arch 277: 1-15

Arndt JO (1979) Neurophysiological properties of atrial mechanoreceptors. In: Hainsworth R, Kidd C, Linden RJ (ed) Cardiac Receptors. Cambridge University Press: 89-115

Barajas L (1978) Innervation of the renal cortex. Federation Proc 37: 1192-1201

Behrenbeck DW, Reinhardt HW (1967) Untersuchungen an wachen Hunden über die Einstellung der Natriumbilanz. II. Postprandiale Elektrolyt- und Wasserbilanz bei unterschiedlicher Kochsalzzufuhr. Pflügers Arch 295: 280-292

Behrenbeck DW, Dörge A, Reinhardt HW (1968) Untersuchungen an wachen Hunden über die Einstellung der Natriumbilanz. III. Elektrolytbilanzen und Natriumrejektion nach akutem Natriumentzug durch Peritonealdialyse oder wiederholter Mannitolinfusion. Pflügers Arch 300: 226-243

Bello-Reuss E (1980) Effect of catecholamines on fluid reabsorption by the isolated proximal convoluted tubule. Am J Physiol 238: F347-F352

Bonjour JP, Malvin RL (1970) Plasma concentrations of ADH in conscious and anesthetized dogs. Am J Physiol 218: 1128-1132

Brennan LA, Malvin RL, Jochim KE, Roberts DE (1971) Influence of right and left atrial receptors on plasma concentrations of ADH and renin. Am J Physiol 221: 273-278

Bresler EH (1956) The problem of the volume component of body fluid homeostasis. Am J med Sci 232: 93-104

- Christe W (1982) Die Rolle des ADH an der durch experimentelle Erhöhung des linken Vorhofdruckes ausgelösten Diurese. Eine Untersuchung bei wachen Hunden. Freie Universität Berlin, Dissertationschrift
- Claybaugh JR, Share L (1973) Vasopressin, renin and cardiovascular responses to continuous slow hemorrhage. *Am J Physiol* 224: 519-523
- Coleridge JCG, Hemingway A, Holmes RL, Linden RJ (1957) The location of atrial receptors in the dog: a physiological and histological study. *J Physiol* 136: 174-197
- DeTorrente A, Robertson GL, McDonald KM, Schrier RW (1975) Mechanism of diuretic response to increased left atrial pressure in the anesthetized dog. *Kidney Intern* 8: 355-361
- DeWardener HE (1977) Natriuretic hormone. *Clin Sci Mol Med* 53: 1-8
- DiBona GF (1978) Neural control of renal tubular sodium reabsorption in the dog. *Federation Proc* 37: 1214-1217
- Dietz JR, Zucker IH, Bie P, Gilmore JP (1979) Hematocrit as an index of changes in plasma volume in conscious dogs. *Experientia* 35: 1064-1065
- Edelman IS, James AH, Brooks L, Moore FD (1954) Body sodium and potassium. IV. The normal total exchangeable sodium: its measurement and magnitude. *Metabolism* 3: 530-538
- Elkinton JR, Danowski TS, Winkler AW (1946) Hemodynamic changes in salt depletion and in dehydration. *J Clin Invest* 25: 120-129
- Fagard RH, Cowley AW, Navar G, Langford HG, Guyton AC (1976) Renal responses to slight elevations of renal arterial plasma angiotensin II concentration in dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 3: 531-538
- Falchuk KH, Brenner BM, Tadokoro M, Berliner RW (1971) Oncotic and hydrostatic pressures in peritubular capillaries and fluid reabsorption by proximal tubule. *Am J Physiol* 220: 1427-1433
- Fater DC, Sundet WD, Schultz HD, Goetz KL (1980) Cardiac denervation eliminates the diuretic response elicited by increasing left atrial pressure with a balloon. *Abstract Federation Proc* 39: 3592
- Fray JCS, Siwek LG, Strull WM, Steller RN, Wilson JM (1976) Influence of dietary sodium on renin activity and arterial pressure during anesthesia. *Am J Physiol* 231: 1185-1190
- Gauer OH, Henry JP (1956) Beitrag zur Homöostase des extraarteriellen Kreislaufs. *Klin Wschr* 34: 356-366
- Gauer OH, Henry JP (1976) Neurohormonal control of plasma volume. *Int Rev Physiol, Cardiovasc Physiol* II, 9: 145-190

Geigy Documenta (1960) Wissenschaftliche Tabellen. JR Geigy A.G.
(ed) Basel, 6. Auflage

Gillespie DJ, Sandberg RL, Koike TI (1973) Dual effect of left atrial receptors on excretion of sodium and water. *Am J Physiol* 225: 706-710

Gilmore JP (1964) Contribution of baroreceptors to the control of renal function. *Circ Res* 14: 301-317

Gilmore JP, Weisfeldt ML (1965) Contribution of intravascular receptors to the renal responses following intravascular volume expansion. *Circ Res* 17: 144-154

Goetz KL, Hermreck AS, Slick GL, Starke HS (1970) Atrial receptors and renal function in conscious dogs. *Am J Physiol* 219: 1417-1423

Goetz KL, Bond GC, Bloxham DD (1975) Atrial receptors and renal function. *Physiol Rev* 55, No 2: 157-205

Gupta PD, Henry JP, Sinclair R (1966) Responses of atrial and aortic baroreceptors to nonhypotensive hemorrhage and to transfusion. *Am J Physiol* 211: 1429-1437

Gupta BN, Linden RJ, Mary DASG, Weatherill D (1981) Stimulation of atrial receptors in dogs with different blood volumes. *Abstract Proc Physiol Soc*: 10 P

Guyton AC (1976) Physics of blood, blood flow and pressure: hemodynamics. In: Guyton AC (ed) *Textbook of medical physiology*. Philadelphia-London-Toronto: W.B. Saunders Comp.

Hakumäki MOK (1979) Influence of intravenous infusion on heart rate, sympathetic and vagal efferentation and left atrial and aortic baroreceptor activity in dogs. *Acta Physiol Scand* 107: 127-133

Henry JP, Gauer OH, Reeves JI (1956a) Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 4: 85-90

Henry JP, Gauer OH, Sieker HO (1956 b) The effect of moderate changes in blood volume on left and right atrial pressures. *Circ Res* 4: 91-94

Henry JP, Pearce JW (1956) The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 131: 572-585

Johnson JA, Moore WW, Segar WE (1969) Small changes in left atrial pressure and plasma antidiuretic hormone titers in dogs. *Am J Physiol* 217: 210-214

Johnson MD, Malvin RL (1977) Stimulation of renal sodium reabsorption by angiotensin II. *Am J Physiol* 232: F298-F306

Kaczmarczyk G (1978) Atriale Natriurese und Nierendurchblutung bei wachen Hunden. Freie Universität Berlin, Habilitationsschrift

Kaczmarczyk G, Eigenheer F, Gatzka M, Kuhl U, Reinhardt HW (1978) No relation between atrial natriuresis and renal blood flow in conscious dogs. *Pflügers Arch* 373: 49-58

Kaczmarczyk G, Drake A, Eisele R, Mohnhaupt R, Noble MIM, Simgen B, Stubbs J, Reinhardt HW (1981) The role of the cardiac nerves in the regulation of sodium excretion in conscious dogs. *Pflügers Arch* 390: 125-130

Kaczmarczyk G, Schimmrich B, Mohnhaupt R, Reinhardt HW (1979) Atrial pressure and postprandial volume regulation in conscious dogs. *Pflügers Arch* 381: 143-150

Kaloyanides GJ, Bastron RD, DiBona GF (1974) Impaired autoregulation of blood flow and glomerular filtration rate in the isolated dog kidney depleted of renin. *Circ Res* 35: 400-412

Kappagoda CT, Linden RJ, Mary DASG (1977) Atrial receptors in the dog and rabbit. *J Physiol* 272: 799-815

Kappagoda CT, Linden RJ, Snow HM (1972) The effect of distending the atrial appendages on urine flow in the dog. *J Physiol* 227: 233-242

Kappagoda CT, Linden RJ, Snow HM (1973) Effect of stimulating right atrial receptors on urine flow in the dog. *J Physiol* 235: 493-502

Kappagoda CT, Linden RJ, Snow HM, Whitaker EM (1974) Left atrial receptors and the antidiuretic hormone. *J Physiol* 237: 663-683

Karim F, Kidd C, Malpus CM, Penna PE (1971) The effect of stimulation of the left atrial receptors on sympathetic efferent nerve fibres. *J Physiol* 213: 38-39

Keck W, Brechtelsbauer H, Kramer K (1969) Wasser- und Natriumauscheidung nach isotonen Kochsalzinfusionen bei wachen Hunden mit verschiedenem Natriumbestand. *Pflügers Arch* 311: 119-130

Keck W, Joppich R, Von Restorff WD, Finsterer U, Prucksunand P, Brechtelsbauer H, Kramer K (1973) Sodium excretion in conscious and anesthetized dogs after large saline infusions. *Pflügers Arch* 341: 51-62

Kezdi P, Geller E (1968) Baroreceptor control of postganglionic sympathetic nerve discharge. *Am J Physiol* 214: 427-435

Kinney MJ, DiScala VA (1972) Renal clearance studies of effect of left atrial distension in the dog. *Am J Physiol* 222: 1000-1003

Knochel JP (1969) Formation of peritoneal fluid hypertonicity during dialysis with isotonic glucose solutions. *J Appl Physiol* 27: 233-236

Kostreva DR, Zuperku EJ, Purtock RV, Coon RL, Kampine JP (1975) Sympathetic afferent nerve activity of right heart origin. *Am J Physiol* 229: 911-915

Krees SV, Baukal AJ, Wolff FW (1967) Semiautomated method for the simultaneous colorimetric determination of inulin and p-aminohippuric acid in blood and urine. *Am J Clin Pathol* 48: 95-99

Kumada M, Sagawa K (1970) Aortic nerve activity during blood volume changes. *Am J Physiol* 218: 961-965

La Grange RG, Sloop CH, Schmid HE (1973) Selective stimulation of renal nerves in the anesthetized dog. Effect on renin release during controlled changes in renal hemodynamics. *Circ Res* 33: 704-712

Landis EM, Pappenheimer JR (1963) Exchanges of substances through the capillary walls. In: Hamilton WF, Dow P (ed) *Handbook of Physiology: Section 2: Circulation*. Am Physiol Soc: Washington

Langrehr D, Kramer K (1960) Beziehungen der mittleren Impulsfrequenz von Vorhofrezeptoren zum thorakalen Blutvolumen. *Pflügers Arch* 271: 797-807

Ledsome JR, Linden RJ (1968) The role of left atrial receptors in the diuretic response to left atrial distension. *J Physiol* 198: 487-503

Ledsome JR, Linden RJ, O'Connor WJ (1961) The mechanism by which distension of the left atrium produces diuresis in anaesthetized dogs. *J Physiol* 159: 87-100

Ledsome JR, Mason JM (1972) The effect of vasopressin on the diuretic response to left atrial distension. *J Physiol* 221: 427-440

Linden RJ (1973) Function of cardiac receptors. *Circulation* 48: 463-480

Lohmeier TE, Cowley AW, Trippodo NC, Hall JE, Guyton AC (1977) Effects of endogenous angiotensin II on renal sodium excretion and renal hemodynamics. *Am J Physiol* 233: F388-F395

Lydtin H, Hamilton WF (1964) Effect of acute changes in left atrial pressure on urine flow in unanesthetized dogs. *Am J Physiol* 207: 530-536

Marchand GR, Burke TJ, Haas JA, Romero JC, Knox FG (1977) Regulation of filtration rate in sodium-depleted and -expanded dogs. *Am J Physiol* 232: F325-F328

Menninger RP, Frazier DT (1972) Effects of blood volume and atrial stretch on hypothalamic single-unit activity. *Am J Physiol* 223: 288-293

- Nizet A (1968) Influence of serumalbumin and dextran on sodium and water excretion by the isolated dog kidney. *Pflügers Arch* 301: 7-15
- Nonidez JF (1937) Identification of the receptor areas in the venae cavae and pulmonary veins which initiate reflex cardiac acceleration (Bainbridge's Reflex). *Am J Anat* 61: 203-231
- O'Connor WJ (1977) Normal sodium balance in dogs and in man. *Cardiovasc Res* 11: 375-408
- O'Connor WJ, Summerill RA (1979) Sodium excretion in normal conscious dogs. *Cardiovasc Res* 13: 22-30
- Ott CE, Marchand GR, Diaz-Buxo JA, Knox FG (1976) Determinants of glomerular filtration rate in the dog. *Am J Physiol* 231: 235-239
- Pabst K, Gauer OH (1959) Volumenreflektorische Änderung der Natriumausscheidung beim Hund. *Verh Dtsch Ges Kreisf-Forsch* 25: 263-265
- Prosnitz EH, DiBona GF (1978) Effect of decreased renal sympathetic nerve activity on renal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol* 235: F557-F563
- Rampton DS, Ramsay DJ (1974) The effect of the production of sodium depletion by peritoneal dialysis with 5 % glucose on the volume and composition of the extracellular fluid of dogs. *J Physiol* 237: 535-553
- Reid IA, Morris BJ, Ganong WF (1978) The renin-angiotensin system. *Ann Rev Physiol* 40: 377-410
- Reinhardt HW, Behrenbeck DW (1967) Untersuchungen an wachen Hunden über die Einstellung der Natriumbilanz. I. Die Bedeutung des Extrazellulärtraumes für die Einstellung der Natrium-Tagesbilanz. *Pflügers Arch* 295: 266-279
- Reinhardt HW, Kaczmarczyk G, Eisele R, Arnold B, Eigenheer F, Kuhl U (1977) Left atrial pressure and sodium balance in conscious dogs on a low sodium intake. *Pflügers Arch* 370: 59-66
- Reinhardt HW, Eisele R, Kaczmarczyk G, Mohnhaupt R, Oelkers W, Schimmrich B (1980 a) The control of sodium excretion by reflexes from the low pressure system independent of adrenal activity. *Pflügers Arch* 384: 171-176
- Reinhardt HW, Eisele R, Kaczmarczyk G, Mohnhaupt R, Schimmrich B, Wegener S (1980 b) Zur extrarenalen Regulation des Natriumbestandes. In: Schiffter R (ed) *Zentralvegetative Regulationen und Syndrome*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

- Reinhardt HW, Kaczmarczyk G, Mohnhaupt R, Simgen B (1980 c) The possible mechanism of atrial natriuresis- experiments on chronically instrumented dogs. In: Lichardus B, Schrier RW, Ponac J (ed) Hormonal regulation of sodium excretion. Elsevier/North-Holland Biomedical Press
- Reinhardt HW, Kaczmarczyk G, Mohnhaupt R, Simgen B (1980 d) Atrial natriuresis under the condition of a constant renal perfusion pressure. *Pflügers Arch* 389: 9-15
- Robertson GL, Shelton RL, Athar S (1976) The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Intern* 10: 25-37
- Rocchini AP, Cant JR, Barger AC (1977) Carotid sinus reflex in dogs with low- to high- sodium intake. *Am J Physiol* 233: H196-H202
- Rosen SM (1972) Effects of anaesthesia and surgery on renal haemodynamics. *Brit J Anaesth* 44: 252-258
- Sachs L (1968) Statistische Auswertungsmethoden. Springer Verlag: Berlin-Heidelberg-New York
- Schechter AJ, Cary MK, Carpentieri AL, Darrow DC (1933) Changes in the composition of fluids injected into the peritoneal cavity. *Am J Diseases Children* 46: 1015-1026
- Share L (1976) Role of cardiovascular receptors in the control of ADH release. *Cardiology Suppl* 61: 51-64
- Shu'ayb WA, Moran WH, Zimmermann B (1965) Studies of the mechanism of antidiuretic hormone secretion and the post-commissurotomy dilutional syndrome. *Annals of Surgery* 162: 690-701
- Simgen B, Kaczmarczyk G, Mohnhaupt R, Schulze G, Reinhardt HW (1979) The contribution of the renal nerves to adjustments of the sodium balance. *Pflügers Arch Suppl* 382: R 17
- Slick GL, Aguilera AJ, Zambraski EJ, DiBona GF, Kaloyanides GJ (1975) Renal neuroadrenergic transmission. *Am J Physiol* 229: 60-65
- Sonnenberg H, Pearce JW (1962) Renal response to measured blood volume expansion in differently hydrated dogs. *Am J Physiol* 203: 344-352
- Thorén P (1976) Atrial receptors with nonmedullated vagal afferents in the cat. *Circ Res* 38: 357-362
- Thorén P (1979) Role of Cardiac Vagal C-Fibers in Cardiovascular Control. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 86: 1-79
- Vereerstraeten P, De Myttenaere M (1968) Effect of raising the trans-tubular oncotic gradient on sodium excretion in the dog. *Pflügers Arch* 302: 1-12

Welt LG, Orloff J (1951) The effect of an increase in plasma volume on the metabolism and excretion of water and electrolytes by normal subjects. J Clin Invest 30: 751-761

Windhager EE, Giebisch G (1976) Proximal sodium and fluid transport. Kidney Intern 9: 121-133

Woodbury DM (1956) Effect of acute hyponatremia on distribution of water and electrolytes in various tissues of the rat. Am J Physiol 185: 281-286

Young DB, Guyton AC (1974) Control of plasma sodium concentration by the ADH-thirst mechanism. The Physiologist 17: 364

Zehr JE, Hasbargen JA, Kurz KD (1976) Reflex suppression of renin secretion during distention of cardiopulmonary receptors in dogs. Circ. Res. 38: 232-239

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe für Experimentelle Anästhesie K. Dannenberg (Feinmechanikermeister), R. Jäckel (Med.-techn. Assistentin), R. Mohnhaupt (Dipl.-Ingenieur), A. Mohr (Med.-techn. Assistentin), S. Molling (Med.-techn. Assistentin), H. Salak (Tierpfleger), B. Simgen (Biologe), A. Wahnelt (Sekretärin) und C. Ziegner (Tierpflegerin) danke ich für ihre freundliche Hilfe.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. H.W. Reinhardt und Frau Priv. Doz. Dr. G. Kaczmarczyk für die intensive Betreuung während der Experimentierphase und die kritische Durchsicht der Manuskripte, noch mehr aber für Geduld und Ermunterung.

LEBENS LAUF

- 27.06.1950 geboren in Uslar (früher Sohlingen), Niedersachsen;
Vater: Landwirt Heinrich Wegener
Mutter: Else Wegener, geb. Schomburg
- 1957-1961 Grundschule in Uslar
- 1961-1966 Realschule in Uslar
- 1966-1970 Niedersächsische Heimschule in Helmstedt
- 1970 Abitur
- 1970-1972 Bundeswehrdienst in Göttingen
- 1972-1973 Arbeit als Hilfskrankenpfleger in der Universitäts-
Hautklinik in Göttingen
- 1973-1974 Dreisemestriges Studium an der Pädagogischen Hoch-
schule in Göttingen
- 1974-1976 Medizinstudium in Göttingen
- 1976-1981 Medizinstudium in Berlin
- seit 1978 Dissertation in der Arbeitsgruppe für Experimentelle
Anästhesie im Universitätsklinikum Charlottenburg der
FU Berlin
- 19.05.81 Approbation als Arzt
- seit 1981 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie
im Städtischen Krankenhaus Berlin-Spandau

